

**Durada dels símptomes i supervivència en el càncer
simptomàtic del tub digestiu**

ESTEVE FERNÁNDEZ MUÑOZ

Barcelona, 1995

Universitat Autònoma de Barcelona
Facultat de Medicina
Departament de Pediatria, Obstetrícia i Ginecologia, i Medicina Preventiva
Programa de Doctorat en Salut Pública i Metodologia de la Recerca Biomèdica

**Durada dels símptomes i supervivència en el càncer
simptomàtic del tub digestiu**

Tesi presentada per
ESTEVE FERNÁNDEZ MUÑOZ
per a optar al grau de Doctor en Medicina i Cirurgia

Director
Dr. Miquel Porta Serra

Barcelona, 1995


MIQUEL PORTA SERRA, Investigador de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica i Professor Titular de Medicina Preventiva i Salut Pública de la Universitat Autònoma de Barcelona

C E R T I F I C A :

Que la Memòria presentada per obtenir el grau de Doctor en Medicina per ESTEVE FERNÁNDEZ MUÑOZ amb el títol

Durada dels símptomes i supervivència en el càncer simptomàtic del tub digestiu

ha estat realitzada sota la seva direcció i reuneix els requisits per ser presentada públicament davant el Tribunal corresponent per a la seva lectura i defensa.



M. Porta Serra

Barcelona, vint-i-ú d'abril del 1995

I. INDEX	
II. RESUM	iii
III. RESUMEN.....	x
1. INTRODUCCIÓ	2
1.1 Concepte de "retard diagnòstic i terapèutic" del càncer.....	5
1.2 Fases del "retard diagnòstic i terapèutic"	7
1.3 Factors associats al "retard diagnòstic i terapèutic del càncer".....	11
1.3.1 Factors associats al "retard del pacient".....	11
1.3.2 Factors associats al "retard assistencial".....	13
1.4 El "retard diagnòstic" com a factor pronòstic del càncer del tub digestiu	15
1.4.1 Estudis que no troben cap associació entre el retard i el pronòstic	16
1.4.2 Estudis en els que un retard més gran s'associa a un millor pronòstic	19
1.4.3 Estudis en els que un retard menor s'associa a un millor pronòstic	21
2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS.....	24
2.1 Hipòtesis.....	25
2.2 Objectius	26
3. MATERIAL I MÈTODES	27
3.1 Pacients estudiats.....	29
3.1.1 Criteris d'inclusió i exclusió	29
3.1.2 Identificació dels pacients.....	29
3.1.3 Entrevista als pacients.....	30
3.1.4 Informació sobre les característiques del càncer i del tractament.....	31
3.2 Descripció de les principals variables de l'estudi	32
3.2.1 Variables relacionades amb l'entrevista	32
3.2.2 Variables sociodemogràfiques	32
3.2.3 Variables relacionades amb el càncer i el tipus de tractament	34
3.2.4 Variables relacionades amb els primers símptomes, la cronologia de la seva aparició, i intervals de retard	35
3.2.5 Variables relacionades amb el procés assistencial (primera visita al metge i ingrés)	37
3.3 Seguiment	39
3.3.1 Registre de Tumors de l'Hospital del Mar.....	39
3.3.2 Padró d'Habitants de la ciutat de Barcelona.....	40
3.3.3 Seguiment telefònic.....	40
3.3.4 Procediment seguit.....	40
3.4 Tractament informàtic i estadístic	42
3.4.1 Informatització de les dades i control de qualitat.....	42
3.4.2 Anàlisi de les entrevistes	43
3.4.3 Anàlisi de la supervivència	44
3.4.3.1 Determinació del temps de seguiment.....	44
3.4.3.2 Estimació de la corba de supervivència.....	44
3.4.3.3 Model de riscos proporcionals de Cox	46
3.4.3.4 Estratègia d'anàlisi	49
3.4.3.5 Assumpció de proporcionalitat dels riscos en el temps	50

4. RESULTATS.....	52
4.1 Descripció dels pacients	53
4.1.0 Comparació de les dues sèries de pacients entrevistats	53
4.1.1 Comparació dels pacients entrevistats i no entrevistats	57
4.1.2 Descripció dels pacients entrevistats	58
4.1.2.1 Característiques de les entrevistes	58
4.1.2.2 Característiques sociodemogràfiques i antecedents personals	59
4.1.2.3 Característiques del tumor.....	61
4.1.2.4 Cronologia dels símptomes	61
4.1.2.5 Característiques del procés assistencial fins a l'ingrés	66
4.1.2.6 Interval de retard diagnòstic.....	71
4.2 Durada de l'ISD segons les principals variables de l'estudi.....	73
4.3 Durada de l'ISV segons les principals variables de l'estudi.....	80
4.4 Durada de l'IVD segons les principals variables de l'estudi.....	86
4.5 Supervivència segons les principals variables de l'estudi.....	92
4.6 Associació de les diferents variables amb la mortalitat	104
4.7 Associació de l'ISD amb la mortalitat	112
4.8 Associació de l'ISV i l'IVD amb la mortalitat.....	121
4.8.1 Associació de l'ISV amb la mortalitat	121
4.8.2 Associació de l'IVD amb la mortalitat.....	127
5. DISCUSSIÓ	136
5.1 Durada dels símptomes	137
5.2 Associació del "retard diagnòstic" amb la mortalitat	142
5.2.1 Associació de les principals variables de l'estudi amb la mortalitat.....	142
5.2.2 Associació de la durada dels símptomes amb la mortalitat	144
5.3 Limitacions de la investigació	150
5.3.1 Dificultats en la mesura dels intervals de retard i qualitat de la informació	150
5.3.2 Grandària de la mostra, selecció dels pacients i seguiment	153
5.4 Propostes d'investigació	157
6. CONCLUSIONS.....	159
7. BIBLIOGRAFIA.....	162

RESUM

Introducció

L'estudi objecte d'aquesta memòria forma part d'una sèrie d'investigacions sobre el "retard diagnòstic i terapèutic" en pacients amb càncer simptomàtic iniciades l'any 1986 en el Departament d'Epidemiologia i Salut Pública de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica, amb la participació dels Serveis d'Oncologia i de Digestologia de l'Hospital del Mar.

Per a la majoria de gent sembla de sentit comú que quan més aviat es diagnostiquin i tractin el pacients amb càncer més bona serà la seva supervivència. Això és cert per a algunes neoplàsies, com ara el càncer de cèrvix uterí o el càncer de mama, on els programes de cribratge poblacional o la recerca activa de casos en l'atenció primària (*case-finding*) s'han mostrat efectius i factibles. L'estudi dels determinants i naturalesa del retard diagnòstic i terapèutic del càncer, així com de la seva possible influència sobre el pronòstic de la malaltia ha estat i és motiu de recerca des de l'aparició mateixa del càncer com a gran malaltia del nostre segle, com mostra l'abundant literatura al respecte. Per a la majoria de càncers, no s'ha pogut demostrar que la detecció clínica precoç –és a dir, avançar el diagnòstic en pacients simptomàtics o reduir l'interval entre l'aparició dels primers símptomes i el diagnòstic– tingui gaire influència sobre la supervivència.

L'objectiu d'aquesta investigació va ser analitzar la influència del retard diagnòstic (interval primer símptoma-diagnòstic) en la supervivència dels pacients afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte).

Material i mètodes

Es van entrevistar, mitjançant un qüestionari específic, els pacients afectes de càncer simptomàtic d'esòfag, estómac, còlon i recte diagnosticats i ingressats els períodes d'inclusió (febrer 1987–febrer 1989 i juny 1991–gener 1992) a l'Hospital del Mar de Barcelona. Es van excloure els pacients diagnosticats fora dels períodes indicats, els

pacients asimptomàtics, i els pacients diagnosticats a l'hospital que no van ingressar. El total de pacients identificats va ser de 285 dels quals 251 (88%) van ser entrevistats.

El *qüestionari per a l'entrevista* constava de cinc apartats: 1) Característiques sociodemogràfiques del pacient; 2) Antecedents patològics personals i història familiar de càncer; 3) Cronologia d'aparició dels símptomes: per determinar el primer símptoma i la seva data d'aparició es preguntava en primer lloc "des de quan es troba malament?" i "què li passava, què és el que va notar llavors?". A continuació es preguntava si abans o després d'aquell símptoma havia presentat altres, d'una llista de 18 símptomes comuns en el càncer del tub digestiu, i s'anotava la seva data d'aparició. Per tal d'estimular la memòria del pacient, en el cas que no donessin una data exacta (dia/mes/any), es va intentar relacionar el símptoma a festivitats o esdeveniments importants del calendari, per tal de situar el mes i la setmana del mes. Després del llistat de 18 símptomes, el metge entrevistador assignava com a primer símptoma de la malaltia el símptoma inicial espontàniament referit pel pacient o bé un altre, si existia algun símptoma atribuïble al càncer en la llista complementària de símptomes que fos anterior al referit pel pacient. L'interval entre el primer símptoma així identificat i la data del diagnòstic de certesa va ser la principal variable independent de l'estudi. A continuació es preguntava sobre la importància atribuïda al primer símptoma, si havia anat al metge per aquest símptoma i la data de la primera visita al metge. 4) Procés seguit des de la primera visita fins a l'ingrés a l'hospital (nombre i vegades de metges visitats, exploracions realitzades, etc). 5) Ingré a l'hospital: via i iniciativa de l'ingrés.

La *informació sobre les característiques del càncer* (estadi tumoral, histologia, etc.), i del tractament (data, intenció, tipus) es va recollir de manera estructurada dels informes i notes clíniques.

El *seguiment* dels pacients es va realitzar a través del sistema automatitzat del Registre de Tumors de l'Hospital del Mar complementat amb la investigació telefònica de l'estat vital i la informació disponible del Padró d'Habitants de la ciutat de Barcelona.

L'*anàlisi estadística* va incloure en primer lloc una descripció de les variables de l'estudi segons el sexe i localitzacions tumorals i de la relació dels intervals de retard diagnòstic segons les principals variables de l'estudi. Es va realitzar una estimació de la

probabilitat de supervivència a l'any i als 5 anys segons el mètode de Kaplan-Meier, seguida de l'estimació del risc relatiu de morir mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox segons cada una de les variables de l'estudi, ajustant per 1) edat, sexe i sèrie d'inclusió, i 2) edat, sexe, sèrie d'inclusió, localització i estadi tumoral. D'aquesta manera es van seleccionar les variables a considerar en models més complicats, que es van construir de manera aniuada considerant els canvis en els riscos relatius de les variables incloses i en la bondat d'ajust del model. Tots els models van incloure la variable referent al retard diagnòstic. Es va comprovar la proporcionalitat dels riscos en el temps per a cada variable mitjançant la significació d'un model específic amb la seva interacció amb el temps.

Principals resultats

Es van estudiar 251 pacients afectes de càncer d'esòfag (n=31), estómac (n=70), còlon (n=84) i recte (n=66). La mediana d'edat va ser de 69 anys, el 62% eren homes i amb un perfil socioeconòmic baix (78% en la classe social IV-V).

La mediana de l'interval símptoma-diagnòstic (ISD) va ser de 122 dies, sense diferències segons el sexe, edat, classe social, antecedents familiars de càncer o localització de la neoplàsia. Els pacients amb la malaltia en estadi local van presentar un ISD lleugerament més gran que els pacients amb el càncer en estadi regional o disseminat però sense que s'apreciés cap tendència. L'ISD tampoc va ser diferent segons el tipus de primer símptoma o el nombre de símptomes fins a la primera visita, però va ser diferent segons la velocitat d'aparició dels símptomes (ISD més gran en els pacients amb una velocitat d'aparició menor). La mediana de l'ISD va ser menor en aquells pacients que van atribuir el primer símptoma a una malaltia nova, van anar al metge motivats pel primer símptoma, no van anar al metge (1^a visita) per iniciativa pròpia, quan en la primera visita no es va prescriure cap medicament, quan els pacients van quedar molt satisfets d'aquesta 1^a visita i quan ingressaren en l'hospital a través del servei d'urgències. Igualment, l'ISD va ser menor quan la iniciativa de l'ingrés va venir del metge que va visitar el malalt per primer cop i quan només va ser aquest el metge visitat. Per a la resta de variables relacionades amb el procés assistencial no es van apreciar diferències rellevants ni estadísticament significatives respecte a la durada de l'ISD.

En donar per finalitzat el seguiment dels pacients, 178 dels 251 (71%) havien mort, que representa una probabilitat de supervivència del 24% (interval de confiança del 95%: 19%–31%), amb una mediana de supervivència de 12.7 mesos que va ser diferent segons l'edat (<65 anys: 20.2 mesos, 66-75 anys: 10.2 mesos, ≥76 anys: 8.9 mesos; $p=0.011$); la classe social (I-II: 35.8 mesos, II: 16.5 mesos, IV-V: 11 mesos; $p=0.104$); la localització tumoral (esòfag: 6.8 mesos, estómac: 10 mesos, còlon: 18.7 mesos, recte: 20.7 mesos; $p<0.001$); l'estadi tumoral (local: 34.6 mesos, regional: 15.5 mesos, disseminat: 3.2 mesos; $p<0.001$) i la forma d'ingrés a l'hospital (urgències: 8.2 mesos, programat: 30.1; $p=0.001$). En els pacients amb un ISD <2.5 mesos, entre 2.5 mesos i 6 mesos, 6-12 mesos i >12 mesos, la supervivència mediana va ser 12.6, 10.9, 7.6 i 19.5 mesos, respectivament ($p=0.356$). El risc relatiu (RR) cru de morir segons aquestes categories respecte un ISD <2.5 mesos va presentar una forma d'U invertida: 1.17, 1.15 i 0.72, sense que cap d'aquests RRs fos estadísticament significatiu. L'ajustament en el model final per sexe, classe social, sèrie d'inclusió, edat, grau de diferenciació histològica, tipus de primer símptoma, nombre de símptomes fins a la primera visita, via i diagnòstic d'ingrés, localització i estadi tumoral va provocar una atenuació dels RRs (0.93, 0.95, 0.82) igualment no significatius. Del model final es desprén la importància de les variables clàssicament relacionades amb el pronòstic (localització, estadi de disseminació i grau de diferenciació) i una forta associació amb la mortalitat de l'edat (els pacients més grans tenen més risc de morir), la via d'ingrés (els pacients ingressats per urgències tenen una mortalitat un 40% major a la dels ingressats de manera programada, $p=0.04$), i el diagnòstic de sospita (els pacients amb un diagnòstic inespecífic tenen una probabilitat de morir casi doble que els que arriben orientats com a possible neoplàsia, $p<0.05$). El sexe i la classe social es van tenir en compte com a variables d'ajustament tot i que els riscos associats no van ser de gran magnitud. Per la classe social, però, es va observar una lleugera tendència (major mortalitat per a les classes baixes) que no va ser estadísticament significativa i que va desaparèixer pràcticament en ajustar per la resta de variables. No es va observar tampoc un major risc de morir segons el tipus de primer símptoma o el nombre de símptomes fins a la primera visita.

Discussió i conclusions

Tal i com mostra la gran majoria dels estudis que han analitzat la influència del retard diagnòstic sobre la supervivència en pacients afectes de càncer digestiu, els resultats d'aquesta investigació també indiquen que un temps de retard o durada dels símptomes més o menys gran no té pràcticament cap efecte sobre la supervivència.

Els resultats, interpretació i conclusions que se'n puguin derivar d'aquesta investigació estan subjectes a la consideració de certes limitacions inherents a la naturalesa pròpia de l'estudi, comunes a altres tipus d'estudis epidemiològics o particulars de la recerca sobre retard diagnòstic i terapèutic del càncer. La primera dificultat és la derivada de la pròpia mesura de l'interval símptoma-diagnòstic, o més exactament, de la data d'inici dels símptomes. En pocs estudis s'ha realitzat una entrevista al pacient amb aquesta finalitat, que si bé subjecte a potencials biaixos de memòria es presenta com un mètode eficaç per precisar el símptoma i la seva data d'aparició, sense que s'infravalori la durada dels símptomes com succeeix en els estudis amb la informació provinent de les històries clíniques. Tot i l'avantatge que entrevistar els pacients suposa, té l'inconvenient logístic que això suposa amb el resultat cert d'una grandària de la mostra estudiada reduïda respecte als estudis basats en registres de càncer hospitalaris o poblacionals. En aquest sentit, també cal fer notar que els pacients inclosos en aquesta investigació eren un grup seleccionat de base hospitalària, amb les conseqüents limitacions que això implica respecte a la generabilitat dels resultats obtinguts.

Cal fer certes consideracions conceptuals en la interpretació dels resultats exposats. El pronòstic de molts càncers sembla estar molt influenciat per factors que actuen durant la fase presimptomàtica de la malaltia, mentre que la fase simptomàtica tan sols representa una petita part de la història natural de la mateixa. Així doncs, les variacions en la durada dels símptomes només explicarien una part petita de les diferències en l'estadi tumoral en el moment de la diagnosi i de la supervivència. Sembla raonable pensar que el grup de pacients en els que la durada dels símptomes és curta sigui heterogeni i estigui format per pacients amb càncers més agressius i al mateix temps per pacients que, tot i tenir un càncer menys actiu, busquin atenció mèdica més ràpidament. D'altra banda, el grup de pacients amb una durada llarga dels símptomes

podria incloure també diferents tipus de pacients: aquells amb tumors poc agressius o tumors realment agressius però en pacients que realment retarden l'anada al metge.

La durada dels símptomes és, sense cap dubte, una variable molt complexa que sintetitza (de manera potser excessivament eclèctica) el comportament del pacient i del metge, el curs clínic de la malaltia, la biologia del tumor, el funcionament del sistema sanitari, i valors socioculturals. El nombre de variables que poden mediar entre la durada dels símptomes i la supervivència és gran, i les possibilitats d'identificar-les i mesurar-les amb una metodologia epidemiològica són limitades, tot i partint d'aquestes premisses.

En aquesta investigació, la durada dels símptomes, recollida de manera acurada en un grup seleccionat de pacients simptomàtics, no ha mostrat cap relació amb la supervivència, com la majoria d'estudis que han considerat aquesta relació. Això no vol dir, però, que intervencions específiques per accelerar el diagnòstic siguin inefectives, ni està en desacord amb l'evidència que el diagnòstic del càncer en pacients assintomàtics (mitjançant programes de cribratge poblacional o de recerca activa de casos en l'atenció primària –*case-finding*) millora considerablement el pronòstic. Cal insistir, però, que el sistema sanitari té una verdadera obligació ètica pel que fa a la detecció, diagnòstic i tractament dels pacients simptomàtics. Resultats com els d'aquesta investigació no han de ser interpretats com a una invitació al nihilisme diagnòstic o terapèutic, sinó com una mostra més de la necessitat d'aprofundir en els factors que operen en la prevenció secundària del càncer.

D'aquesta investigació se'n deriven les següents conclusions:

- La supervivència crua dels pacients afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, colon i recte) no presenta diferències segons la durada total dels símptomes (interval primer símptoma-diagnòstic), i el risc relatiu cru de morir (RR) presenta una forma d'U invertida: augmenta lleugerament en els pacients amb uns intervals curts mentre que desapareix en els pacients amb intervals més grans, sense que els RRs siguin estadísticament significatius.
- La durada total dels símptomes (interval primer símptoma-diagnòstic) i les seves components (interval primer símptoma-primera visita i primer-símptoma-visita) no condicionen una major o menor supervivència en els pacients afectes de càncer del tub digestiu quan es tenen en compte altres variables predictores de la supervivència.
- L'edat avançada dels pacients, els càncers en estadi disseminat i la pobra diferenciació histològica del càncer, ingressar per urgències a l'hospital i amb diagnòstic inespecífic són els factors determinants d'una major mortalitat en els pacients afectes de càncer del tub digestiu, mentre que el tipus i nombre de símptomes inicials, el temps d'aparició de la simptomatologia i la velocitat d'aparició dels símptomes no determinen una major o menor mortalitat, àdhuc després de tenir en compte altres variables.

RESUMEN

Introducción

El estudio objeto de esta memoria parte de una serie de investigaciones sobre la "demora diagnóstica y terapéutica" en pacientes con cáncer sintomático iniciadas el año 1986 en el Departament de Epidemiologia y Salud Pública del Institut Municipal d'Investigació Mèdica, con la participación de los Servicios de Oncología y de Digestología del Hospital del Mar.

Para la mayoría de gente parece de sentido común que cuanto antes se diagnostiquen i traten los pacientes con cáncer su supervivencia será más larga. Esto es cierto para algunos tipos de cáncer, como el cáncer de cérvix uterino o el cáncer de mama, en los que los programas de cribaje poblacional o la búsqueda activa de casos en la atención primaria (*case-finding*) han mostrado su efectividad i factibilidad. El estudio de los determinantes y naturaleza de la demora diagnóstica y terapéutica del cáncer, así como su posible influencia sobre el pronóstico de la enfermedad ha sido y es motivo de investigación desde la aparición misma del cáncer como gran enfermedad de nuestro siglo, como muestra la abundante literatura en este tema. Para la mayoría de cánceres no se ha podido demostrar que la detección clínica precoz —es decir, avanzar el diagnóstico en pacientes sintomáticos o reducir el intervalo entre los primeros síntomas y el diagnóstico— tiene influencia alguna sobre la supervivencia.

El objetivo de esta investigación fue analizar la influencia de la demora diagnóstica (intervalo primer síntoma-diagnóstico) en la supervivencia de los pacientes de cáncer del tubo digestivo (esófago, estómago, colon y recto).

Material y métodos

Se entrevistaron, mediante un cuestionario específico, aquellos pacientes afectos de cáncer sintomático de esófago, estómago, colon y recto diagnosticados e ingresados durante los períodos de inclusión (febrero 1987–febrero 1989 y junio 1991–enero

1992) en el Hospital del Mar (Barcelona). Se excluyeron los pacientes diagnosticados fuera de los períodos de inclusión, los pacientes asintomáticos, y los pacientes diagnosticados en el hospital pero que no ingresaron. El total de pacientes identificados fue de 285, de los cuales 251 (88%) fueron entrevistados.

El *cuestionario para la entrevista* constaba de cinco apartados: 1) Características sociodemográficas; 2) Antecedentes patológicos personales y historia familiar del cáncer; 3) Cronología de aparición de los síntomas: para determinar el primer síntoma y su fecha de aparición se preguntaba "¿desde cuándo se encuentra mal?" y "¿qué le pasaba, qué fue lo que notó por aquel entonces?". A continuación se preguntaba si antes o después de aquel síntoma había presentado otros, de una lista de 18 síntomas habituales en el cáncer del tubo digestivo, y se anotaba su fecha de aparición. Para estimular la memoria del paciente, en el caso de que no diesen una fecha exacta (día/mes/año), se intentó relacionar el síntoma a festividades o acontecimientos importantes del calendario, para situar el síntoma en el mes y la semana del mes. Después de la lista de 18 síntomas, el médico entrevistador asignaba como primer síntoma de la enfermedad el síntoma inicial espontáneamente referido por el paciente o bien otro, si existía algún síntoma atribuible al cáncer en la lista complementaria que fuese anterior al referido por el paciente. El intervalo entre el primer síntoma así identificado y la fecha del diagnóstico de certeza fue la principal variable independiente del estudio. A continuación se preguntaba sobre la importancia atribuida al primer síntoma, si había ido al médico por el primer síntoma y la fecha de la primera visita al médico. 4) Proceso seguido desde la primera visita hasta el ingreso en el hospital (número y veces de médicos visitados, exploraciones realizadas, etc.) 5) Ingreso en el hospital: vía e iniciativa del ingreso.

La *información sobre las características del cáncer* (estadio tumoral, histología, etc.) y del tratamiento (fecha, intención, tipo) se recogió de forma estructurada de los informes y notas clínicas.

El *seguimiento* de los pacientes se realizó a través del sistema automatizado del Registro de Tumores del Hospital del Mar complementado con la investigación

telefónica del estado vital y la información del Padrón de Habitantes de la ciudad de Barcelona.

El *análisis estadístico* incluyó en primer lugar una descripción de las variables del estudio según el sexo y localizaciones tumorales y de la relación de los intervalos de demora diagnóstica según las principales variables del estudio. Se realizó una estimación de la probabilidad de supervivencia al año y a los 5 años según el método de Kaplan-Meier, seguida de la estimación del riesgo relativo de morir mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox según cada una de las variables del estudio, ajustando por 1) edad, sexo y serie de inclusión, y 2) edad, sexo, serie de inclusión, localización y estadio tumoral. de esta manera se seleccionaron las variables a considerar en modelos más complicados, que se ajustaron de forma anidada considerando los cambios en los riesgos relativos y en la bondad de ajuste del modelo. Todos los modelos incluyeron la variable referente a la demora diagnóstica. Se comprobó la proporcionalidad de los riesgos en el tiempo para cada variable mediante la significación de un modelo específico con la interacción de la variable con el tiempo.

Principales resultados

Se estudiaron 251 pacientes afectados de cáncer de esófago (n=31), estómago (n=70), colon (n=84) y recto (n=66). La mediana de edad fue de 69 años, el 62% eran varones y con un perfil socioeconómico bajo (78% en la clase social IV-V).

La mediana del intervalo síntoma-diagnóstico (ISD) fue de 122 días, sin diferencias según el sexo, edad, clase social, antecedentes familiares de cáncer o localización de la neoplasia. Los pacientes con la enfermedad en estadio local presentaron un ISD ligeramente más grande que los pacientes con el cáncer en estadio regional o diseminado pero sin que apreciara ninguna tendencia. El ISD tampoco fue diferente según el tipo de primer síntoma o el número de síntomas hasta la primera visita, pero sí que lo fue según la velocidad de aparición de los síntomas (ISD más grande en los pacientes con una velocidad de aparición menor). La mediana del ISD fue menor en aquellos pacientes que atribuyeron el primer síntoma a una enfermedad

nueva, fueron al médico motivados por el primer síntoma, *no* fueron al médico (primera visita) por iniciativa propia, cuando en la primera visita no se prescribió ningún medicamento, cuando los pacientes quedaron muy satisfechos de esta primera visita y cuando ingresaron en el hospital a través del servicio de urgencias. Igualmente, el ISD fue menor cuando la iniciativa del ingreso partió de médico que visitó el enfermo por primera vez y cuando sólo fue éste el médico visitado. Para el resto de variables relacionadas con el proceso asistencial no se apreciaron diferencias relevantes ni estadísticamente significativas respecto a la duración del ISD.

Cuando se dio por finalizado el seguimiento de los pacientes, 178 de los 251 (71%) habían muerto, que representaba una probabilidad de supervivencia del 24% (intervalo de confianza del 95%: 19%–31%), con una mediana de supervivencia de 12.7 meses que fue diferente según la edad (<65 años: 20.2 meses, 66-75 años: 10.2 meses, ≥ 76 años: 8.9 meses; $p=0.011$); la clase social (I-II: 35.8 meses, II: 16.5 meses, IV-V: 11 meses; $p=0.104$); la localización tumoral (esófago: 6.8 meses, estómago: 10 meses, colon: 18.7 meses, recto: 20.7 meses; $p<0.001$); el estadio tumoral (local: 34.6 meses, regional: 15.5 meses, diseminado: 3.2 meses; $p<0.001$) y la forma de ingreso en el hospital (urgencias: 8.2 meses, programado: 30.1; $p=0.001$). En los pacientes con un ISD <2.5 meses, entre 2.5 meses y 6 meses, 6-12 meses y >12 meses, la supervivencia mediana fue 12.6, 10.9, 7.6 y 19.5 meses, respectivamente ($p=0.356$). El riesgo relativo (RR) crudo de morir según estas categorías respecto un ISD <2.5 meses presentó una forma de U invertida: 1.17, 1.15 y 0.72, sin que ninguno de estos RRs fuera estadísticamente significativo. El ajuste en el model final por sexo, clase social, serie de inclusión, edad, grado de diferenciación histológico, tipo de primer síntoma, número de síntomas hasta la primera visita, vía y diagnóstico de ingreso, localización y estadio tumoral provocó una atenuación de los RRs (0.93, 0.95, 0.82) igualmente no significativos. Del modelo final se desprende la importancia de las variables clásicamente relacionadas con el pronóstico (localización, estadio de diseminación y grado de diferenciación) y una fuerte asociación con la mortalidad de la edad (los pacientes de más edad tienen mayor riesgo de morir), la vía de ingreso (los pacientes ingresados por urgencias tienen una mortalidad un 40% mayor a la de los ingresados de manera programada, $p=0.04$), y el diagnóstico de sospecha (los pacientes con un diagnóstico inespecífico tienen un probabilidad de morir casi doble que los que llegan orientados

como posible neoplasia, $p < 0.05$). El sexo y la clase social se tuvieron en cuenta como variables de ajuste aunque los riesgos asociados no fueron de gran magnitud. Para la clase social, sin embargo, se observó una ligera tendencia (mayor mortalidad para las clases bajas) que no fue estadísticamente significativa y que desapareció prácticamente al ajustar por el resto de variables. No se observó tampoco un mayor riesgo de morir según el tipo de primer síntoma o el número de síntomas hasta la primera visita.

Discusión y conclusiones

Tal y como muestran la gran mayoría de los estudios que han analizado la influencia de la demora diagnóstica sobre la supervivencia en pacientes afectados de cáncer del tubo digestivo, los resultados de esta investigación también indican que un tiempo de demora o duración de los síntomas más o menos grande no tiene prácticamente efecto alguno sobre la supervivencia.

Los resultados, interpretación y conclusiones que se puedan derivar de esta investigación están sujetos a la consideración de ciertas limitaciones inherentes a la naturaleza propia del estudio, comunes a otros tipos de estudios epidemiológicos o particulares de la investigación sobre demora diagnóstica y terapéutica del cáncer. La primera dificultad es la que se deriva de la medida misma del intervalo síntoma-diagnóstico, o más exactamente, de la fecha de inicio de los síntomas. En pocos estudios se ha realizado una entrevista al paciente con esta finalidad, que si bien sujeta a potenciales sesgos de memoria se presenta como un método eficaz para precisar el síntoma inicial y su fecha de aparición, sin que se infravalore la duración de los síntomas, como sucede en los estudios realizados con la información proveniente de las historias clínicas. Aunque entrevistar a los pacientes supone una gran ventaja existe el inconveniente logístico que esto supone con el resultado cierto de un reducido tamaño de la muestra estudiada respecto a los estudios basados en registros de cáncer hospitalarios o poblacionales. En este sentido, también es necesario hacer notar que los pacientes estudiados constituían un grupo seleccionado de base hospitalaria, con las limitaciones que esto implica respecto a la generalización de los resultados obtenidos

Es necesario tener en cuenta ciertas consideraciones conceptuales en la interpretación de estos resultados. El pronóstico de muchos cánceres parece estar muy influido por factores que actúan durante la fase presintomática de la enfermedad, mientras que la fase sintomática solamente representa una pequeña parte de su historia natural. De esta manera, las variaciones en la duración de los síntomas tan solo explicarían una pequeña parte de las diferencias en el estadio tumoral en el momento del diagnóstico y de su supervivencia. Parece razonable pensar que el grupo de pacientes en los que la duración de los síntomas es corta sea heterogéneo y esté formado por pacientes con cánceres más agresivos y al mismo tiempo por pacientes que, a pesar de tener un cáncer menos activo, buscan atención médica rápidamente. Por otra parte, el grupo de pacientes con una duración larga de los síntomas podría incluir también diferentes pacientes: aquellos con cánceres poco agresivos o tumores realmente agresivos pero en pacientes que realmente retrasan su visita al médico.

La duración de los síntomas es, sin duda alguna, una variable muy compleja que sintetiza, acaso de manera excesivamente ecléctica, el comportamiento del paciente y del médico, el curso clínico de la enfermedad, la biología del tumor, el funcionamiento del sistema sanitario, y valores socioculturales. El número de variables que pueden mediar entre la duración de los síntomas y la supervivencia es grande, y las posibilidades de identificarlas y mediarlas con una metodología epidemiológica limitadas, aun y partiendo de estas premisas.

En esta investigación, la duración de los síntomas, recogida en detalle en un grupo seleccionado de pacientes sintomáticos, no ha mostrado ninguna relación con la supervivencia, como la mayoría de estudios precedentes. Esto no significa en modo alguno que intervenciones específicas para acelerar el diagnóstico sean inefectivas, ni está en desacuerdo con la evidencia que el diagnóstico del cáncer en pacientes asintomáticos (mediante programas de cribaje poblacional o de búsqueda activa de casos *-case-finding*) mejora considerablemente el pronóstico. Es necesario continuar insistiendo que el sistema sanitario tiene una verdadera obligación ética en la detección, diagnóstico y tratamiento de los pacientes sintomáticos. Resultados como los de esta investigación no deben ser interpretados como una invitación al nihilismo diagnóstico o

terapéutico, sino como una muestra más de la necesidad de profundizar en los factores que operan en la prevención secundaria del cáncer.

De esta investigación se derivan las siguientes conclusiones:

- La supervivencia cruda de los pacientes afectos de cáncer del tubo digestivo (esófago, estómago, colon y recto) no presenta diferencias según la duración total de los síntomas (intervalo primer síntoma-diagnóstico), el riesgo relativo crudo de morir (RR) presenta una forma de U invertida: aumenta ligeramente en los pacientes con unos intervalos cortos mientras que desaparece en los pacientes con intervalos más grandes, sin que los RRs sean estadísticamente significativos.
- La duración total de los síntomas (intervalo primer síntoma-diagnóstico) y sus componentes (intervalo primer síntoma-primera visita y primera visita-diagnóstico) no condicionen una mayor o menor supervivencia en los pacientes afectos de cáncer del tubo digestivo cuando se tienen en cuenta otras variables predictoras de la supervivencia.
- La edad avanzada de los pacientes, los cánceres en estadio diseminat y la pobre diferenciación histológica del cáncer, ingresar por urgencias en el hospital i con diagnóstico inespecífico son los factores determinantes de una mayor mortalidad en los pacientes afectos de cáncer del tubo digestivo, mientras que el tipo y número de síntomas inicial, el tiempo de aparición de la sintomatología y la velocidad de aparición de los síntomas no determinan una mayor o menor mortalidad, incluso después de tener en cuenta otras variables.

1. INTRODUCCIÓ

L'estudi que es presenta tot seguit forma part d'una sèrie d'investigacions sobre el "retard diagnòstic i terapèutic"¹ en pacients amb càncer simptomàtic iniciades l'any 1986 en l'Àrea d'Epidemiologia Clínica i Molecular del Càncer del Departament d'Epidemiologia i Salut Pública de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica, amb la participació dels Serveis d'Oncologia i de Digestologia de l'Hospital del Mar.

Aquests estudis es van iniciar amb la caracterització del retard diagnòstic en els pacients simptomàtics amb càncer de pulmó, mama, estómac, còlon i recte (Porta et al. 1989a) a partir de la informació recollida en el registre de Tumors de l'Hospital del Mar i l'anàlisi de la influència del retard diagnòstic en la supervivència (Porta et al. 1991).

Paral·lelament, es van endegar estudis "ad hoc" en els que la informació es va recollir directament mitjançant una entrevista estructurada al pacient, per caracteritzar la percepció de l'inici dels símptomes per part del pacient; la concordança entre la resposta dels pacients, els familiars i les històries clíniques; i els determinants (i conseqüències) del retard diagnòstic en càncer simptomàtic d'esòfag, estómac, còlon i recte (Belloc 1993; Molina 1994; Belloc et al. 1994; Molina et al. 1994; Malats et al. 1995; Porta et al. 1995; Porta et al. 1989b).

També s'ha utilitzat la informació del Registre de Tumors per estudiar les formes de la funció de risc de l'interval símptoma-diagnòstic en pacients simptomàtics amb càncer de pulmó, mama, estómac, còlon, recte, bufeta urinària i limfomes (Maguire et al. 1994) o per estudiar mitjançant mètodes paramètrics la funció de risc de l'interval símptoma-tractament i la seva influència en la supervivència en pacients afectes de càncer de mama (Gómez et al. 1995).

¹Com es justificarà més endavant (veure apartats 1.1 i 1.2), s'utilitza "retard diagnòstic i terapèutic" per a fer referència als intervals de temps entre l'inici de la simptomatologia i la visita al metge, diagnòstic o tractament. Aquí s'ha inclòs aquest terme entre cometes perquè no sempre aquests intervals impliquen un veritable retard, ja que la definició dels valors normals per a aquests intervals és una característica poc determinada de la història natural del càncer. Tot i això, d'ara en endavant quan es faci referència als intervals s'emprarà el mot retard (normalment sense escriure'l entre cometes) o bé esmentarem l'interval exactament (per exemple, interval símptoma-diagnòstic).

La investigació aquí presentada té per objecte l'anàlisi de la influència del retard diagnòstic en la supervivència dels pacients inclosos en els dos estudis per entrevista (Belloc 1993; Molina 1994), en els quals es va caracteritzar de manera acurada la simptomatologia inicial i els esdeveniments relacionats amb la primera visita al metge i el seu procés assistencial. Disposar de la informació recollida mitjançant entrevista comporta com a gran avantatge sobre els estudis en base a registres de tumors la exhaustivitat i qualitat de la informació analitzada, tot i que també existeixen certes limitacions analítiques degudes a la grandària de la mostra relativament petita.

Per a la majoria de la gent sembla de sentit comú que com més aviat es diagnostiquin i tractin el pacients amb càncer més bona serà la seva supervivència. Això és cert per algunes neoplàsies, com ara el càncer de cèrvix uterí o el càncer de mama, on els programes de cribratge poblacional o la recerca activa de casos en l'atenció primària (*case-finding*) s'han mostrat efectius i factibles (Morrison 1985; Battista & Grover 1988; Álvarez-Dardet et al. 1989; Llibre Blanc 1993). Per a la majoria de càncers, però, la detecció clínica precoç –és a dir, avançar el diagnòstic en pacients simptomàtics– no sembla tenir gaire influència sobre la supervivència (Kutner et al. 1958; Antonovsky & Hartman 1974; Polissar et al. 1981; Barber et al. 1961; Robinson et al. 1984; Porta et al. 1991; Bonneux & Barendregt 1993).

L'estudi dels determinants i naturalesa del retard diagnòstic i terapèutic del càncer, així com de la seva possible influència sobre el pronòstic de la malaltia ha estat i és motiu de recerca des de l'aparició mateixa del càncer com a gran malaltia del nostre segle, com mostra l'abundant literatura al respecte (Farr 1919; Simmons 1933; Pack & Gallo 1938; Leach & Robbins 1947; King & Leach 1950; Kutner et al. 1958; Brookes et al. 1965; Lim et al. 1974; Polissar et al. 1981; Funch 1985; Porta 1989b; Rifà 1990; Porta 1991; Caplan & Helzlsouer 1992; Vineis 1993).

Els següents apartats d'aquesta introducció tenen per objecte definir i enmarcar en el context de l'oncologia, l'epidemiologia i les ciències socials el concepte de "retard diagnòstic", a més a més de revisar en forma sintètica els principals treballs que han considerat els determinants del retard diagnòstic i la relació del retard amb diferents variables pronòstiques i la supervivència en el càncer d'esòfag, estómac, còlon i recte.

1.1 Concepte de "retard diagnòstic i terapèutic" del càncer

En primer lloc, cal destacar la gran variabilitat en els conceptes, definicions i terminologia que existeix en la literatura sobre el retard diagnòstic i terapèutic del càncer.

En un dels primers treballs analítics sobre aquest tema, que es remunta ja a l'any 1938 (Pack & Gallo 1938), els autors consideren que el terme "retard" sobreestima l'element temps i aboguen per la utilització del terme crítica o censura (*criticism*) per avaluar la responsabilitat del metge. En un treball dues dècades més tard, es defineix el retard segons la gravetat o severitat dels símptomes, més que segons la seva dimensionalitat temporal. Titchener et al. (1956) conceptualitzen el retard en relació al coneixement dels canvis somàtics produïts en el pacient i al significat del canvi en el context socio-cultural i entenen el retard com a un comportament anomenat dil·lació (*procrastination*). Per aquests autors es produeix dil·lació o retard, que considera sinònims, quan un «individu raonable» (en les seves paraules) té un problema mèdic, el reconeix, però ajorna la visita al metge (Titchener et al. 1956).

Una de les primeres revisions sobre el retard diagnòstic i terapèutic és la de Kutner et al. (1958), en la qual es mostren d'acord amb la conceptualització del retard que fa Titchener, tot i que diferencia entre dil·lació i retard. En el treball de Kutner et al. el primer terme s'entén de la mateixa manera que en el de Titchener, i es reserva el terme retard per al període de temps des de l'inici biològic (i assintomàtic) del càncer fins al començament de la teràpia corresponent. Kutner et al. consideren l'interval entre l'inici biològic dels símptomes i el reconeixement conscient dels símptomes com a retard inevitable, mentre que el retard evitable seria aquell que es produeix en el cas que, tot i reconeixent els símptomes, el pacient no cerca atenció mèdica.

Antonovsky & Hartman (1974) fan també una molt bona revisió sobre retard i càncer. Defineixen retard, en certa forma d'acord amb els treballs de Titchener et al. i de Kutner et al., com el període de temps que passa entre el moment en que l'individu és conscient d'una condició o sensació patològica (per exemple un símptoma) i el moment en que s'emprenen accions terapèutiques en relació a aquest símptoma.

Més recentment, Portà et al. (1991) consideren —en part basant-se en els raonaments expressats per científics socials com ara Twaddle (1981) i Eisenberg & Kleinman (1981)— que el terme "retard diagnòstic" pot tenir implicacions valoratives inapropiades i proposen la utilització de termes més neutrals com ara "interval símptoma-diagnòstic", "durada dels símptomes" o "interval de progressió". Altres autors també s'inclinen cap a aquesta terminologia més neutra com ara "durada dels símptomes" de manera ben explícita argumentant que termes com "retard del pacient" tenen una connotació negativa i en realitat aquest interval pot estar determinat per altres factors aliens o no al propi pacient (Coates et al. 1992; Zervas et al. 1993; DiGiacomo 1995) o de manera implícita en referir-se directament a "durada dels símptomes" (Sanders & McBurney 1954; Pettit 1957; Barber et al. 1961; Thomson et al. 1971; Irvin & Greaney 1977; Akdas et al. 1986), "període simptomàtic" (Weed et al. 1981), o als intervals considerats (per exemple interval símptoma-diagnòstic") (Edwards 1950; Higginson 1962; Pitluk & Poticha 1983; Stubbs & Long 1986; MacArthur & Smith 1984; Bako et al. 1988).

1.2 Fases del "retard diagnòstic i terapèutic"

De la mateixa manera que diferents autors han desenvolupat diferents conceptes respecte al "retard diagnòstic", també són variades les fases o períodes en les que aquest s'ha dividit.

De manera constant al llarg dels anys, s'ha considerat un primer període o interval, anomenat "retard del pacient", entre el primer símptoma i la primera consulta al metge, però són diversos els criteris per decidir si existia retard per part del pacient o no. En un dels primers treballs (Simmons et al. 1933), es va considerar "retard del pacient" un període de temps entre 2 i 3 setmanes. El treball de Pack & Gallo (1938) va definir que existia retard per part del pacient quan aquest primer període era de 3 mesos o més, i aquest criteri va marcar bona part de la recerca posterior (Leach & Robbins 1947; Robbins et al. 1950; King & Leach 1950; Henderson et al. 1958; Henderson 1965). Altres autors han utilitzat categoritzacions basades en la distribució de l'interval en els pacients estudiats (mitjanes, medianes, quartils, quintils) o categoritzacions més arbitràries (Irvin & Greaney 1977; Fowler et al. 1984; McArthur & Smith 1984; Robinson et al. 1986; Samet et al. 1988; Haugstvedt et al. 1991; Porta et al. 1991; Wile et al. 1993; Maguire et al. 1994).

Les definicions del retard després de la primera consulta al metge han estat també variades. Per exemple, Robinson et al. (1984) van anomenar "retard diagnòstic" l'interval entre el primer símptoma i el diagnòstic quan aquest era superior a 6 setmanes. Aquest mateix interval era considerat "retard del metge" quan el temps en arribar a una diagnosi va ser superior a 2 mesos (Rowe-Jones & Aykett 1965). Per altres autors, la demora va ser "greu" quan l'interval entre la primera visita al metge i el tractament (intervenció quirúrgica) era superior a 6 mesos (Turunen & Peltokallio 1984).

No existeix tampoc gaire homogeneïtat en la definició de les fases del "retard" després de la primera visita o consulta al metge per part del pacient. Per exemple, en l'estudi de Simmons et al. (1933) es van considerar dos períodes, des de la primera consulta al metge fins a l'avis de la intervenció, i des d'aquest fins a la mateixa intervenció. El fet que el pacient rebutgés els consells del primer metge i cerqués una altra opinió va fer definir Pack & Gallo (1938) el terme "demora conseqüent", mentre

que van considerar "retard atribuïble al metge" quan l'interval de temps entre la primera visita al metge i el diagnòstic de sospita o la derivació a l'especialista va ser superior a un mes. De la mateixa manera que amb el "retard del pacient", autors posteriors van utilitzar el mateix criteri de Pack & Gallo (Leach & Robbins 1947; Robbins et al. 1950; King & Leach 1950; Henderson 1965).

Els criteris usats al llarg dels anys respecte a la data del diagnòstic (en referir-se a l'interval símptoma-diagnòstic o a l'interval visita-diagnòstic) són igualment poc homogenis en l'extensa literatura sobre "retard diagnòstic i terapèutic". A tall d'exemple, s'ha utilitzat el diagnòstic de sospita (Pack & Gallo 1938; Maté et al. 1984), i el diagnòstic de certesa i/o histopatològic (Gray & Ward 1952; MacAdam 1979; Higginson 1962; Gould-Martin et al. 1982; Funch 1985; Guerra et al. 1990; Porta et al. 1991). En altres estudis, però, no s'indica quin va ser el criteri utilitzat (Kaufman et al. 1980; Polissar et al. 1981; Ojala et al. 1982; Robinson et al. 1984; Stubbs & Long 1986; Bako et al. 1988; Gómez et al. 1989; Zilling et al. 1990; Merletti et al. 1990; Wile et al. 1993).

Altres estudis han analitzat la durada dels símptomes considerant també altres intervals, com ara l'interval entre la primera visita al metge i l'ingrés hospitalari (Lawrence et al. 1946; Welch & Allen 1948; Edwards 1950; Sweet & Twaddle 1969, Irvin & Greaney 1977; Vineis et al. 1993), la data de derivació a un especialista o a l'hospital (MacAdam 1979; McArthur & Smith 1984; Mikulin & Hardcastle 1987), l'interval entre derivació i primer contacte amb l'hospital (McArthur et al. 1985) o entre aquest primer contacte i l'admissió (Holliday & Hardcastle 1979; McArthur et al. 1985), intervals en l'assistència intrahospitalària (Kruskal et al. 1986; Selker et al. 1989) i l'interval fins el tractament (habitualment quirúrgic) (Maimon et al. 1948; Brown et al. 1961; Appelqvist 1972; McArthur & Smith 1984; Mikulin & Hardcastle 1987; Gómez et al. 1995).

Tot i la diversitat d'intervals utilitzats al llarg del temps en la recerca sobre el "retard diagnòstic", existeixen alguns punts en comú entre les deferents definicions, com ara l'establiment dels intervals en base a moments "clau" del procés de recerca i provisió de l'assistència: l'inici dels símptomes (el primer símptoma atribuïble a la malaltia), la primera visita al metge, el moment del diagnòstic i de l'inici del tractament. Una definició útil de les fases del "retard diagnòstic i terapèutic" del càncer és la recollida per Porta et

al. (1989b) en la seva revisió sobre els estudis espanyols en aquest tema. Una primera fase, potencialment atribuïda al pacient, comprèn l'interval entre l'inici de la simptomatologia clínica i la primera consulta al metge (*retard del pacient*). La segona fase, des de la primera visita al metge fins el diagnòstic de sospita del càncer, seria atribuïble al metge (*retard del metge*). Aquests dos intervals o fases comprenen l'interval entre el primer símptoma i el diagnòstic. La tercera fase aniria des del diagnòstic fins a l'inici del tractament, i es podria considerar com a *retard institucional*. El *retard total* seria l'interval entre l'inici dels símptomes i el tractament, i inclou les altres tres fases (Figura 1.1).

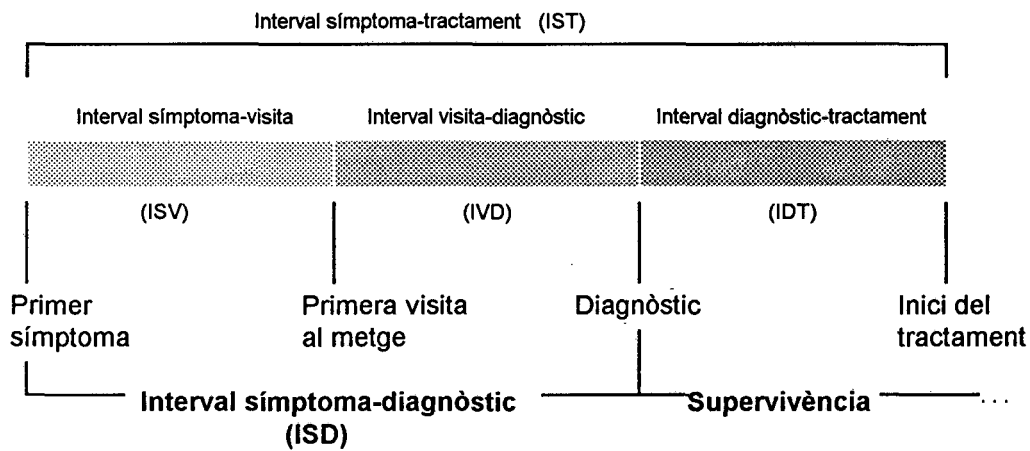


Figura 1.1. Fases del "retard diagnòstic i terapèutic" del càncer.

En aquesta investigació han estat utilitzades les definicions anteriors, considerant com diagnòstic el de certesa, que en la majoria dels pacients va ser anatomopatològic, o clínic en base a les exploracions complementàries efectuades durant l'ingrés a l'hospital (veure apartat 3.2.4). Per evitar els termes *retard del pacient*, *retard del metge*, i *retard total*, que poden tenir connotacions de culpabilitat en l'atribució del retard, com ja s'ha comentat, ens referirem als intervals en els termes clàssics, o bé segons la seva definició més neutre:

- *retard del pacient* o interval entre el primer símptoma mèdic i la primera visita al metge o, més senzillament "interval símptoma-visita" (ISV),
- *retard del metge* o interval entre la primera visita al metge i el diagnòstic de certesa o, "interval visita-diagnòstic" (IVD), i
- *retard diagnòstic* o interval entre el primer símptoma mèdic i el diagnòstic de certesa del càncer, o durada dels símptomes, o més senzillament, "interval símptoma-diagnòstic" (ISD).

1.3 Factors associats al "retard diagnòstic i terapèutic del càncer"

En un intent de síntesi de l'extensa literatura sobre "retard diagnòstic", es presenten a continuació les principals troballes de diferents autors, ja sigui en estudis sobre "retard diagnòstic" en el càncer, en general, o en les localitzacions neoplàsiques objecte d'aquest treball (esòfag, estómac, còlon i recte) quan existeix la informació al respecte. Com s'ha vist anteriorment, la majoria d'autors, en general, han distingit dos períodes: *retard del pacient* i *retard del metge o institucional*. Les variables estudiades són diverses segons els treballs consultats, des d'aquells que tan sols analitzen variables sociodemogràfiques com a l'edat o el sexe i algunes característiques clíniques a altres que han analitzat variables més complexes de caire psico-social. Donat el gran nombre de treballs, en la següent exposició no s'entra en el detall de cada estudi o en la discussió de la seva validesa interna i generabilitat dels seus resultats, aspectes que es comentaran més endavant en la discussió dels resultats del present estudi.

1.3.1 Factors associats al "retard del pacient"

L'edat ha estat una variable considerada en nombrosos estudis, alguns dels quals apunten a relacionar el retard amb l'edat avançada del pacient (King & Leach 1959; Goldsen et al. 1957; Goldsen 1963; Robbins et al. 1950; Hackett et al. 1993) tot i que les associacions en alguns casos no van ser estadísticament significatives. Altres estudis han mostrat relació del retard amb l'edat en considerar grups restringits de pacients (Hackett et al. 1973; Samet et al. 1988). En càncer d'estómac una major edat es va relacionar tant amb un major (Mikulín & Hardcastle 1987) o menor retard (Zilling et al. 1990), o no es van trobar diferències (Higginson 1962; Maguire et al. 1994). En càncer colorectal tampoc sembla que l'edat s'associï a un major o menor retard (Higginson 1962; MacArthur & Smith 1984; Maté et al. 1984; Robinson et al. 1986; Maguire et al. 1994).

No s'ha trobat relació, en general, entre altres variables socio-demogràfiques, com ara el sexe, la classe social o l'estat civil (Goldsen et al. 1957; Goldsen 1963; Hackett et al. 1973; Marshall et al. 1982; Samet et al. 1988), tot i que també s'ha descrit un retard més gran entre els homes i els pacients casats (King & Leach 1950). Sembla que les dones presenten un retard del pacient més gran que els homes (Smithers & Payne

1961; Appelqvist 1972) en el càncer d'esòfag. En el càncer d'estómac, però, no s'ha trobat cap mena de relació amb el sexe (Mikulin & Hardcastle 1987; Ziliotto et al. 1987; Zilling et al. 1990; Haugstvedt et al. 1991), mentre que per la classe social els resultats són contradictoris (Mikulin & Hardcastle 1987; Lim et al. 1974). En el càncer de còlon i recte tampoc s'ha trobat relació amb el sexe (MacArthur & Smith 1984; Robinson et al. 1986; Samet et al. 1988; Graffner & Olsson 1986), o la classe social (MacArthur & Smith 1984; Samet et al. 1988).

Els pacients amb **antecedents familiars de càncer** no van presentar tampoc un retard diferent al dels pacients sense aquesta experiència en els estudis de Cobb et al. (1954) i Hackett et al. (1973), mentre que la investigació de Henderson (1965) va indicar un retard més gran quan existia l'experiència prèvia de càncer en la família.

Diversos **factores psicològics** han estat també relacionats amb el retard del pacient. Segons King & Leach (1950) la conducta del pacient davant el càncer és similar a la conducta en situacions anteriors de malaltia. Entre les actituds relacionades van identificar la por al descobriment de la malaltia i als efectes del tractament. L'enfrontament (*coping*) a la por ha estat una altra actitud descrita en els pacients amb més retard (Cobb et al. 1954; Titchener et al. 1956; Greer 1992).

Respecte la **naturalesa dels símptomes**, en general, s'ha descrit la seva associació amb el retard del pacient (Sweet & Twaddle 1969; King & Leach 1950), tot i que hi ha estudis que no van trobar cap mena de relació (Simmons et al. 1933; Goldsen et al. 1957). La disfàgia i el dolor s'han associat a un retard menor en el càncer d'esòfag (Appelqvist 1972) i la pèrdua de pes s'ha relacionat amb un major retard en el càncer gàstric (Haugstvedt et al. 1991). En càncer de còlon i recte s'han identificat diversos símptomes associats a un menor retard, com ara la rectoràgia (Påhlman et al. 1985), el dolor abdominal, les nàusees, i els vòmits (MacArthur & Smith 1984). En aquest mateix estudi, el símptoma relacionat amb un major retard va ser la pèrdua de pes, de la mateixa manera que en l'estudi de Funch (1988).

Segons la **localització del tumor** també existeixen diferències en el retard del pacient. Els treballs que han analitzat diverses localitzacions simultàniament mostren de manera repetida que el retard del pacient és menor en el càncer de mama respecte a altres

localitzacions, com ara càncer cutàni, colorectal o de pulmó (King & Leach 1950; Hackett et al. 1973; Bosch et al. 1983; Porta et al. 1991; Maguire et al. 1994).

Els coneixements sobre el càncer i la seva simptomatologia per part del pacient han estat també estudiats en relació al retard del pacient. Un coneixement del significat dels símptomes es va mostrar relacionat amb un retard més curt, com mostra la revisió de Green et al. (1974). En l'estudi de King & Leach (1950), els pacients que van reconèixer el seu símptoma com a signe de la malaltia no van presentar pràcticament retard, mentre que els pacients que van associar els primers símptomes a malalties cròniques o anteriors van presentar un retard més gran. Els pacients que van anomenar "càncer" a la seva malaltia van tenir un retard menor que aquells que aquells que l'etiquetaren com a "tumor" o altres denominacions (Hackett et al. 1973).

Entre altres altres factors que han estat estudiats en relació al retard del pacient cal esmentar que la influència dels familiars o coneguts en la decisió d'anar al metge implica menor retard (King & Leach 1950; MacArthur & Smith 1983) com també el fet de tenir una bona relació (experiències prèvies) amb el metge (Robbins et al. 1950; Kutner et al. 1958; Hackett et al. 1973).

Així doncs, d'entre la varietat de factors estudiats en relació al retard del pacient, sembla que estan associats amb un menor retard tant la localització del càncer, la naturalesa o tipus de símptomes i possiblement els propis coneixements del pacient sobre el càncer i els seus símptomes. Tot i alguns resultats contradictoris, sembla acceptat que l'edat, el sexe i la classe social tenen nul efecte sobre el retard del pacient.

1.3.2 Factors associats al "retard assistencial"

La principal causa de retard assistencial en un dels primers estudis sobre retard diagnòstic va ser la indicació d'un tractament incorrecte (precedit d'un diagnòstic erroni) o no completament correcte (Pack & Gallo 1938). Les accions del metge en la primera visita també s'han relacionat amb el retard assistencial: en l'estudi de Leach & Robins (1947) es va produir més retard quan el metge en la primera visita no va realitzar una acurada història clínica i/o no va explorar el pacient. En la revisió de Kutner et al. (1958)

sobre retard diagnòstic també s'enumeren quatre causes de retard assistencial (que estan relacionades entre si): la no exploració del pacient, l'error en el diagnòstic, el tractament o consell erroni, i certes creences i actituds mèdiques.

El diagnòstic erroni del càncer s'ha relacionat estretament amb el tipus de símptomes referits pel pacient. Per exemple, en el càncer d'estómac no és estrany que la simptomatologia inicial sigui malestar o dolor epigàstric, que en gran nombre de vegades porta al diagnòstic de malaltia ulcerosa (Gray & Ward 1952) i el seu tractament simptomàtic (Mikulín & Hardcastle 1987). Les exploracions complementàries amb resultats negatius en pacients que realment tenen càncer (falsos negatius) són també una causa rellevant del retard diagnòstic (Basset 1979; Funch 1985; Zilling et al. 1990).

S'han identificat factors, previs a l'ingrés en l'hospital, relacionats amb el retard assistencial, com ara el nombre de metges que van visitar el pacient i la qualitat del primer contacte amb el metge, variables que estan també relacionades entre elles (Sweet & Twaddle 1965).

En el càncer d'esòfag un factor determinant d'un major retard assistencial va ser el fet que el metge, en la primera visita, no sospités l'existència del càncer (Appelqvist 1972; Ojala et al. 1982). No explorar el pacient, fer un diagnòstic erroni, no remetre'l a un especialista per completar l'estudi i tractament i la presència de símptomes inicials que no fossin la disfàgia van ser altres factors associats a un major retard assistencial (Appelqvist 1972).

En el càncer de còlon i recte la simptomatologia poc específica del procés neoplàsic (és a dir, símptomes que poden indicar malalties tant benignes com malignes) es va associar al retard assistencial (MacAdam 1979; MacArthur & Smith 1984). L'actitud del metge davant el càncer també s'ha relacionat amb aquest retard, en el sentit que metges poc sensibilitzats davant el càncer poden propiciar el retard (Turunen & Peltokallio 1984; Funch 1985).

1.4 El "retard diagnòstic" com a factor pronòstic del càncer del tub digestiu

Com hem vist en l'apartat anterior, els treballs que han estudiat els determinants del retard diagnòstic són nombrosos. Alguns d'ells, i altres treballs efectuats a tal efecte, han considerat el retard diagnòstic (normalment l'interval entre el primer símptoma i la diagnosi o el tractament) com a variable pronòstica, ja sigui estudiant l'associació del retard amb l'estadi del tumor a la diagnosi, la intenció o el tipus del tractament, o amb la mateixa supervivència.

Com es veurà a continuació, existeixen certes limitacions en la interpretació sumària d'aquests estudis. En primer lloc, com en el cas de l'estudi dels determinants del retard, les definicions de retard i les seves fases són diverses (veure apartat 1.2), la qual cosa fa difícil la comparació entre si dels diferents estudis. Junt amb això, les metodologies emprades també són molt variades, tant en la selecció dels pacients (per exemple, sèries de casos amb la informació recollida retrospectivament de la història clínica, registres de tumors hospitalaris, entrevistes en mostres de pacients), en la definició d'altres variables d'interès (mortalitat operatòria, temps de supervivència, estadiatge, etc.), com en les tècniques estadístiques utilitzades [per exemple, els estudis més antics no inclouen anàlisis de la supervivència formals utilitzant metodologies desenvolupades posteriorment, com les corbes de Kaplan-Meier (1958) o la regressió de Cox (1972), o en estudis més recents, no s'inclouen inexplicablement aquestes tècniques o contrastos d'hipòtesis].

Si bé s'ha intentat identificar la bibliografia existent (a través de recerques mitjançant Medline amb descriptors específics i referències creuades en treballs ja identificats), la literatura sobre aquest tema és molt extensa [per exemple, una de les primeres referències és de l'any 1914 (Farr 1914) i l'any 1958 ja veu la llum una revisió dels treballs publicats fins al moment (Kutner et al. 1958)] com per assegurar la complerta identificació de tota la bibliografia. En qualsevol cas, és poc probable que treballs importants sobre aquest tema hagin passat per alt.

Els treballs es poden classificar en tres grans grups, segons el tipus de relació posada de manifest entre el retard (diagnòstic i/o terapèutic) i les variables pronòstiques

considerades (estadi tumoral, tipus/intenció del tractament, i supervivència): 1) estudis que no troben cap mena de relació entre retard i pronòstic (que són la majoria); 2) estudis en que un retard més gran s'associa a un millor pronòstic (estadis tumorals més localitzats, intenció del tractament radical, o supervivència més llarga); i 3) estudis en els que un retard més gran s'associa a un pitjor pronòstic (estadis tumorals disseminats, intenció del tractament pal·liativa, o supervivència menor).

La informació s'ha estructurat segons els tres apartats esmentats, i per tal de fer més entenedora l'exposició, s'ha endreçat en forma de taules, de manera que els diferents apartats i estudis (autor i any de publicació) siguin fàcilment identificables. S'han descrit amb més de detall els estudis referents a l'associació amb la supervivència, per la seva relació més directa amb els objectius d'aquest treball.

1.4.1 Estudis que no troben cap associació entre el retard i el pronòstic

La taula 1.1 mostra els treballs en que no s'ha trobat cap mena de relació entre el retard i l'*estadi tumoral*, és a dir, la duració dels símptomes (mitjana, mediana, o percentatge de pacients amb un determinat retard) va ser similar segons els estadis tumorals considerats. La majoria de treballs es refereixen a càncer colorectal (alguns estudien totes dues localitzacions conjuntament, altres per separat i altres una de les dues). Els intervals de retard considerats són diversos així com la classificació de l'estadi tumoral, tot i que o bé utilitzen una classificació basada en la invasivitat del tumor (local, regional, metàstasis a distància) o classificacions específiques per a cada neoplàsia (per exemple, classificació de Dukes en el càncer colorectal).

Els treballs que no han demostrat associació entre la *intenció o el tipus de tractament* i un major o menor retard es recullen a la taula 1.2. En càncer d'esòfag la majoria d'estudis han analitzat la reseccabilitat o no del càncer, sense que s'apreciessin diferències en el retard segons aquesta variable. Els estudis en càncer d'esòfag i còlon o recte presentats a la taula 1.2 tampoc han mostrat cap relació entre el retard i la intenció curativa o el tipus del tractament.

Taula 1.1. Estudis en els que no existeix associació entre el retard i l'estadi tumoral.

Localització	Autor i any	
<i>Esòfag</i>	Appelqvist 1972 Guerra et al. 1990	
<i>Estómac</i>	Belloc 1992 Gutiérrez et al. 1991 Maguire et al. 1994 Nagao & Takahashi 1979	Porta et al. 1991 Robinson et al. 1984 Zilling et al. 1990 Zilioto et al. 1987
<i>Colon i recte</i>	Auvinen 1992 Belloc 1992 Codina et al. 1988 Graffner & Olsson 1986 Hidalgo et al. 1988 Holliday & Hardcastle 1979 Hultborn 1952 Irvin & Greaney 1977 Jolly et al. 1982 Keddie & Hargreaves 1968	Khubchandani 1985 MacDermot et al. 1981a; 1981b Maguire et al. 1994 Maté et al. 1986 Nilsson et al. 1982 Pescatori et al. 1982 Porta et al. 1991 Rifà 1990 Robinson et al. 1984

Taula 1.2. Estudis en els que no existeix associació entre el retard i el tipus o intenció del tractament.

Localització	Autor i any	
<i>Esòfag</i>	Appelqvist 1972 Belloc 1992 Faivre et al. 1983 Guerra et al. 1990	Le Roux 1961 Parker et al. 1952 Pettit 1957 Younghusband & Aluwiare 1970
<i>Estómac</i>	Barber et al. 1961 Belloc 1992 Calpena et al. 1988 Haugstvedt et al. 1991	Lawrence et al. 1946 Lim et al. 1974 Zilling et al. 1990 Zilioto et al. 1987
<i>Colon i recte</i>	Belloc 1992 MacDermot et al. 1981a; 1981b Glenn & McSherry 1966 Nilsson et al. 1982	Faivre et al. 1983 Lim et al. 1974

Els treballs que indiquen una manca d'associació entre el retard i la *supervivència* es presenten a la taula 1.3. Cap dels quatre estudis sobre **càncer d'esòfag** revisats mostra una millor o pitjor supervivència en relació al retard, si bé els treballs més antics no indiquen la significació estadística de les estimacions, ni quan es consideren sublocalitzacions esofàgiques (Lee et al. 1967) ni quan es restringeixen les anàlisis a pacients intervinguts amb intenció curativa (Appelqvist 1972). D'entre els treballs que examinen aquesta relació en **càncer gàstric**, cal assenyalar que els estudis de Zilling et al. (1990) i Wile et al. (1993) no van trobar cap relació dels diferents intervals de retard (del pacient i del metge) amb la supervivència, àdhuc després d'ajustar mitjançant regressió de Cox per edat, sexe i via d'ingrés (Zilling et al. 1993). Aquesta darrera variable (admissió urgent) es va mostrar associada a una major mortalitat. Aquests estudis, però, van incloure un baix nombre de pacients (50 el primer i 49 el segon). En **càncer de còlon i recte**, destacar l'estudi de Polissar et al. (1981), en el qual es va obtenir la informació relativa al retard (i altres variables) mitjançant una entrevista als pacients; i els estudis realitzats en el nostre medi, amb un seguiment exhaustiu i aplicació de tècniques multivariants (regressió de Cox): l'anàlisi del registre poblacional de càncer colorectal de Mallorca (Rifà 1990) i els estudis en base al registre de tumors hospitalari de l'Hospital del Mar (Barcelona) (Porta et al. 1991; Maguire et al. 1994).

Taula 1.3. Estudis en els que no existeix associació entre el retard i la supervivència.

Localització	Autor i any	
<i>Esòfag</i>	Appelqvist 1972 Guerra et al. 1990 Lee et al. 1967 Mustrad & Ibberson 1956	
<i>Estómac</i>	Barber et al. 1961 Brown et al. 1961 Maguire et al. 1994 Porta et al. 1991	Weed et al. 1981 Wile et al. 1993 Zilling et al. 1990
<i>Colo i recte</i>	Bako et al. 1988 Chapuis et al. 1985 Faivre et al. 1983 Irvin & Greaney 1977 Jolly et al. 1982 Khubchandani 1985	Maguire et al. 1994 Polissar et al. 1981 Ponz de Leon et al. 1992 Porta et al. 1991 Rifà 1990

1.4.2 Estudis en els que un retard més gran s'associa a un millor pronòstic

Els estudis que han relacionat una durada dels símptomes més llarga amb un millor pronòstic, entès com a el diagnòstic de *neoplàsies no disseminades*, es presenten a la taula 1.4. Pel que fa al **càncer d'estómac**, l'estudi de Haugstvedt et al. (1991) sembla el més vàlid, ja que va incloure 1165 pacients amb càncer gàstric de tot tipus (no sols el càncer "precoç" o *early gastric cancer*) provinents de 51 hospitals de tot Noruega. En **càncer colorectal**, Stubbs & Long (1986) van trobar una un retard més gran entre els pacients amb un estadi més localitzat, com ja havien posat de manifest alguns estudis anteriors (taula 1.4.), com ara l'anàlisi del retard diagnòstic i terapèutic realitzat en base al registre de tumors de l'Hospital de Sta. Caterina a Girona (Bosch et al. 1983)

Taula 1.4. Estudis en els que un retard més gran s'associa a estadis tumorals localitzats.

Localització	Autor i any
<i>Esòfag</i>	Belloc 1992
<i>Estómac</i>	Carter et al. 1984 Green et al. 1981 Haugstvedt et al. 1991
<i>Colon i recte</i>	Basset et al. 1979 Bosch et al. 1983 Hultborn et al. 1952 Stubbs & Long 1986

Respecte el *tipus o intenció del tractament* (taula 1.5.), destacar que en l'estudi dels factors determinants del retard en el **càncer d'estómac** de Mikulin & Hardcastle (1987), on els intervals de retard es van derivar d'una entrevista al pacient, un retard més llarg es va associar amb la intenció radical del tractament. En el **càncer colorectal**, els estudis de Pescatori et al. (1982) i Faivre et al. (1983) mostren uns resultats similars, tot i els diferents intervals de retard considerats (per sobre de 6 i 3 mesos, respectivament).

Taula 1.5. Estudis en els que un retard més gran s'associa a tractaments amb intenció radical.

Localització	Autor i any
<i>Estómac</i>	Brookes et al. 1965 Faivre et al. 1983 Haugstvedt et al. 1991 Mikulín & Hardcastle 1987 Thomson et al. 1971
<i>Colon i recte</i>	Faivre et al. 1983 Pescatori et al. 1982

Els estudis més nombrosos en aquest apartat són els que han trobat una *major supervivència* associada a intervals de retard més grans. Pel que fa al **càncer d'estómac**, són diversos els treballs que han associat una major supervivència a una durada més llarga dels símptomes (taula 1.6), com ara l'estudi de Faivre et al. (1983), en el que la supervivència va ser més gran entre els pacients amb retard de més de sis mesos. En el **càncer colorectal**: l'estudi de Haugstvedt et al. (1991), l'anàlisi de regressió logística (mort postoperatòria com a variable dependent) mostra una major mortalitat associada a un retard menor. Auvinen et al. (1992), en un estudi sobre les diferències de mortalitat segons classe social basat en la informació provinent del registre de càncer poblacional de Finlàndia (3147 casos en un període de 4 anys), van estudiar també el paper del retard, amb el resultat que quan més gran va ser el retard més gran va ser la supervivència, després d'ajustar per diferents variables (edat, sexe, àrea de residència, classe social, estadi tumoral, i intenció del tractament).

Taula 1.6. Estudis en els que un retard més gran s'associa a una supervivència major.

Localització	Autor i any	
<i>Esòfag</i>	Miller 1962 Younghusband & Aluwiahre 1970	
<i>Estómac</i>	Blalock & Ochsner 1957 Faivre et al. 1983 Kennedy 1970 Maimon & Palmer 1948	Moore & Morton 1955 Swynnerton & Truelove 1952 Zilioto et al. 1987
<i>Còlon i recte</i>	Auvinen et al. 1992 Copeland et al. 1968 Haugstvedt et al. 1991 MacDermot et al. 1981a, 1981b Pescatori et al. 1982	

1.4.3 Estudis en els que un retard menor s'associa a un millor pronòstic

Els nombre de treballs amb aquest tipus de resultat és menor que en els exposats anteriorment, i la major part d'ells han analitzat el pronòstic en base a *l'estadi tumoral* en el moment del diagnòstic. En **càncer colorectal**, cal mencionar l'estudi de MacArthur & Smith (1984), en els 127 pacients que van entrevistar una durada dels símptomes més curta es va relacionar amb la malaltia més localitzada, com també va posar de manifest el treball de Robinson et al. (1986) (taula 1.7).

Taula 1.7. Estudis en els que un retard més petit s'associa a estadis més localitzats.

Localització	Autor i any	
<i>Estómac</i>	Bringaze et al. 1986 Younghusband & Aluwiahre 1970	
<i>Còlon i recte</i>	Cerdán et al. 1985 Devesa et al. 1980, 1982 MacArthur & Smith 1984 Påhlman et al. 1985 Robinson et al. 1986 Row-Jones & Aylett 1965	

Escasos treballs han posat de manifest que retards diagnòstics més petits impliquessin una intenció del *tractament* curativa (taula 1.8), i tan sols un dels treballs revisats (Welch & Burke 1962) indica una més gran *supervivència* dels pacients afectes de càncer colorectal amb un retard menor.

Taula 1.8. Estudis en els que un retard més petit s'associa a tractaments amb intenció radical.

Localització	Autor i any
<i>Esòfag</i>	Le Roux 1961 Wu & Loucks 1951
<i>Estómac</i>	Ikossi-O'Connor & Douglas 1984 Welch & Allen 1948
<i>Còlon i recte</i>	Irvin & Greaney 1977 Påhlman et al. 1985

Com a resum d'aquesta revisió sobre els estudis que han relacionat el retard diagnòstic amb el pronòstic del càncer, s'ha vist que la majoria de treballs no troben cap mena de relació, en un sentit o altre, entre el retard diagnòstic i el pronòstic, àdhuc considerat en termes de supervivència (taules 1.1, 1.2 i 1.3). Són molt pocs els treballs que han indicat que una durada dels símptomes o retard curt s'associés a un millor pronòstic, ja sigui en relació a l'estadi tumoral, la intenció del tractament o la mateixa supervivència (taules 1.7 i 1.8). Un altre grup de treballs (taules 1.4, 1.5 i 1.6) han mostrat, al contrari, que intervals de retard més grans estaven associats positivament a estadis tumorals localitzats, intenció radical del tractament i àdhuc a una supervivència major.

Les limitacions d'alguns dels estudis són més que evidents (com s'ha assenyalat a l'inici d'aquest apartat 1.4). A més amés, del conjunt de treballs, aquells que han estudiat la supervivència com a variable depenent del retard són minoria. Tot i que des d'un punt de vista clínic sembla acceptat que el pronòstic de càncer ha de ser millor quan més ràpidament es detecti, la revisió crítica de la bibliografia indica que tan sols és així en la detecció del càncer abans que s'iniciï la simptomatologia (programes de cribratge i recerca activa de casos) o en el càncer simptomàtic d'algunes localitzacions (mama, pulmó).

La importància del càncer com a causa de morbiditat i mortalitat en el nostre segle i les consideracions anteriors justifiquen sobradament la realització d'aquest treball, amb l'aplicació d'una metodologia epidemiològica rigorosa, per investigar la relació entre el retard i la supervivència en pacients simptomàtics amb càncer del tub digestiu.

2. HIPÒTESIS I OBJECTIUS

2.1 Hipòtesis

1. La durada dels símptomes (*interval primer símptoma-diagnòstic*) i els seus components (*intervals primer símptoma-primera visita* i *primera visita-diagnòstic*) no determinen una major o menor supervivència després de la diagnosi en els pacients simptomàtics afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte).
2. El tipus de simptomatologia i la seva cronologia d'aparició no determinen una major o menor supervivència després de la diagnosi en els pacients simptomàtics afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte).
3. Les variables relacionades amb la primera visita al metge i l'ingrés a l'hospital no determinen una major o menor supervivència després de la diagnosi en els pacients simptomàtics afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte).

2.2 Objectius

1. Analitzar l'efecte de la durada dels símptomes (*interval primer símptoma-diagnòstic*) i la seva funció de risc sobre la supervivència en els pacients simptomàtics afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte) abans i després d'ajustar per l'efecte d'altres variables predictores de la supervivència (edat, localització tumoral, estadi tumoral) o relacionades amb el procés assistencial.
2. Analitzar i quantificar l'efecte dels *intervals primer símptoma-primera visita* i *primera visita-diagnòstic* sobre la supervivència en els pacients simptomàtics afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte) abans i després d'ajustar per l'efecte d'altres variables predictores de la supervivència (edat, localització tumoral, estadi tumoral) o relacionades amb el procés assistencial.
3. Analitzar i quantificar l'efecte del *tipus de símptomes inicials, nombre de símptomes fins a la primera visita al metge, temps d'aparició de tota la simptomatologia i velocitat d'aparició dels símptomes* sobre la supervivència en els pacients simptomàtics afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte) abans i després d'ajustar per l'efecte d'altres variables predictores de la supervivència (edat, localització tumoral, estadi tumoral) o relacionades amb el procés assistencial.
4. Analitzar i quantificar l'efecte de les variables relacionades amb la primera visita al metge i l'ingrés a l'hospital sobre la supervivència en els pacients simptomàtics afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte) abans i després d'ajustar per l'efecte d'altres variables predictores de la supervivència (edat, localització tumoral, estadi tumoral) o relacionades amb el procés assistencial.

3. MATERIAL I MÈTODES

Com s'ha esmentat a l'Introducció, aquest estudi forma part d'una investigació més àmplia sobre el retard diagnòstic i terapèutic en el càncer en pacients simptomàtics que es va iniciar l'any 1986 dins el Departament d'Epidemiologia i Salut Pública de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Aquests estudis inclouen l'anàlisi de la influència del retard diagnòstic en la supervivència del càncer del tub digestiu i altres localitzacions a partir de la informació recollida en el Registre de Tumors de l'Hospital del Mar (Porta et al. 1991; Maguire et al. 1994) i estudis "ad hoc" com l'estudi sobre les causes i les conseqüències del retard diagnòstic (Belloc 1993; Belloc et al. 1994) o l'anàlisi de la validesa i concordança de les respostes dels pacients sobre el procés clínic i assistencial (Molina 1993; Molina et al. 1994).

La informació que s'ha analitzat prové dels dos estudis transversals amb entrevista esmentats (Belloc 1993; Molina 1994) que van utilitzar els mateixos criteris d'inclusió i instruments de recollida de la informació. S'ha realitzat un seguiment actiu de l'estat vital dels pacients inclosos en aquests dos estudis per tal de poder avaluar la influència dels intervals de retard diagnòstic i la resta de variables sobre la supervivència.

En els següents apartats d'aquest capítol 1) s'exposen els criteris de selecció dels pacients, l'estratègia d'identificació i els instruments de recollida de la informació; 2) es descriuen les principals variables de l'estudi (definicions operatives); 3) es descriuen les fonts d'informació i metodologia emprada en el seguiment dels pacients, i finalment, 4) es pormenoritzen les tècniques estadístiques emprades i l'estratègia seguida en l'anàlisi de les dades.

3.1 Pacients estudiats

La base de l'estudi la constitueixen els pacients atesos a l'Hospital del Mar (Barcelona). Breument, aquest és un hospital universitari de nivell II-III amb 450 llits que dona cobertura principalment als habitants dels districtes barcelonins de Ciutat Vella i Sant Martí, tots dos amb població de nivell socioeconòmic mig-baix (IMAS 1992).

3.1.1 Criteris d'inclusió i exclusió

Es van considerar com a *pacients a incloure* tots aquells amb càncer simptomàtic del tub digestiu (esòfag, estómac, duodè, còlon i recte) durant els següents períodes d'inclusió: primera sèrie de pacients del 15.02.87 al 15.02.89 i del 01.07.91 al 31.01.92 la segona sèrie de pacients.

Es va considerar *motiu d'exclusió*:

- L'ingrés fora dels períodes d'inclusió
- La presentació sense simptomatologia de la neoplàsia
- Haver estat diagnosticat amb anterioritat de càncer del tub digestiu
- No correspondre la localització digestiva al tumor primari
- Haver estat diagnosticat en el Servei d'Endoscòpia Digestiva, en el Servei d'Urgències o en les Consultes Externes de l'Hospital del Mar sense ingressar posteriorment a l'Hospital per continuar l'estudi i tractament del càncer

3.1.2 Identificació dels pacients

La identificació dels casos a incloure es va realitzar en gran mesura directament mitjançant la col·laboració del personal mèdic i d'infermeria de les unitats d'hospitalització on normalment són referits els pacients amb càncer digestiu: digestologia, medicina interna, cirurgia general i oncologia.

Es van revisar de manera sistemàtica i diàriament durant cada període d'inclusió els informes del servei d'Anatomia Patològica, el llistat d'ingresos i altes del Servei d'Admissions, la programació del bloc quirúrgic i els informes d'endoscòpia digestiva. A través del Registre de Tumors, es va rebre setmanalment informació dels casos presentats en els Comitès de Tumors de l'Hospital.

3.1.3 Entrevista als pacients

La informació referent a les característiques personals i antecedents del pacient, primers símptomes i cronologia de la seva aparició i del procés assistencial fins a l'ingrés a l'hospital es va obtenir mitjançant una entrevista amb qüestionari estructurat directament al pacient, o si aquest no podia contestar, a un familiar o persona propera.

L'entrevista es va realitzar tot just després de la seva identificació i a ser possible durant l'ingrés en l'hospital, previ consentiment del propi pacient o de la família. El qüestionari utilitzat ha estat el mateix en totes dues sèries de pacients. En la primera sèrie de pacients els entrevistadors van ser principalment dos metges (un tercer metge va fer un nombre molt limitat d'entrevistes), que es van ensinistrar conjuntament en l'administració del qüestionari, per tal de reduir al mínim la potencial variabilitat atribuïda a l'entrevistador. Igualment, aquests dos metges van ensinistrar la metgessa que va fer les entrevistes de la segona sèrie de pacients. També per minimitzar possibles biaixos d'informació, en el moment de realitzar l'entrevista, els entrevistadors tan sols coneixien la localització del càncer (dada necessària per a poder decidir quin va ser el primer símptoma mèdic –veure apartat 3.3.3) i desconeixien la resta de dades referents al pacient i al seu procés assistencial.

L'entrevista als pacients es va realitzar mitjançant un qüestionari estructurat que constava de cinc seccions (veure annex 1) (a l'apartat 3.5 es descriuen amb deteniment les variables estudiades):

- **Dades sociodemogràfiques.** Dades personals i d'identificació de pacient, el tipus d'assegurança sanitària, el nivell d'estudis, la professió i la situació laboral.
- **Antecedents personals.** Informació sobre l'hàbit tabàquic, la presència d'antecedents familiars de càncer (grau de parentesc i tipus de càncer), i antecedents patològics.
- **Cronologia d'aparició dels símptomes.** Data en la que va aparèixer el primer símptoma, primers símptomes (espontani i llista de 16 símptomes), importància atribuïda al primer símptoma, i si havia anat al metge a causa del primer símptoma.
- **Procés assistencial des de la primera visita al metge.** Iniciativa d'anar al metge, tipus de metge i accions que va fer en la primera visita (exploracions, derivació a altre metge, durada de la visita, satisfacció del pacient amb la visita), nombre de vistes al primer metge i nombre de metges visitats.
- **Ingrés hospitalari.** Via i iniciativa de l'ingrés, estat de salut en el moment de l'entrevista (puntuació de Karnofsky).

3.1.4 Informació sobre les característiques del càncer i del tractament

Aquesta informació es va obtenir, després de realitzada l'entrevista, de la documentació clínica del pacient: curs clínic, informes d'anatomia patològica, informes referents a exploracions complementàries, informe quirúrgic, etc:

- **Diagnòstic clínic o de sospita.** Data, qui, on i com es va realitzar.
- **Diagnòstic de certesa.** Data, localització, histologia, extensió del tumor.
- **Característiques del tractament.** Tipus i data del primer i segon acte terapèutic, intenció del tractament.

3.2 Descripció de les principals variables de l'estudi

Es descriuen a continuació les principals variables contingudes en les diferents seccions del qüestionari (o creades a partir de les variables recollides) que s'han analitzat en la present investigació. S'indica, segons la naturalesa de cada variable, com es va recollir exactament la informació (per exemple, quina va ser la pregunta formulada al pacient), les categories de la variable inicial, les agrupacions o recodificacions introduïdes per a facilitar l'anàlisi, i la manera d'obtenir-la quan la variable es calcula a partir d'altres variables (per exemple, un interval prové de la resta de dues dates).

3.2.1 Variables relacionades amb l'entrevista

Lloc de l'entrevista: Es va registrar on es va fer l'entrevista (a la unitat d'hospitalització, a les consultes externes de l'hospital, al domicili del pacient).

Durada de l'entrevista: Es va calcular en minuts a partir de l'hora d'inici i l'hora de finalització de l'entrevista.

Idioma: Es va anotar si l'entrevista es va realitzar en català, castellà o en tots dos idiomes.

Índex de Karnofsky: Valoració de l'estat de salut del pacient (basada en la capacitat per poder realitzar de manera autònoma les activitats quotidianes) en el moment de l'entrevista, en una escala ordinal amb 10 categories (10, 20, 30, ...), que es va agrupar en 2 categories (80-100 i 10-70).

3.2.2 Variables sociodemogràfiques

Edat: Edat del pacient en el moment de l'entrevista, obtinguda a partir de la seva data de naixement. En les anàlisis s'han considerat les categories: " ≤ 65 anys", "66-75 anys", i " ≥ 76 anys".

Sexe: Home o dona.

Estat civil: Estat en el moment de l'entrevista. Les categories pre-establertes es van agrupar en "casats" i "altres".

Nivell d'estudis: es van anotar els estudis acabats. Es van agrupar en quatre categories ("estudis universitaris o batxillerat superior o formació professional o EGB complets"; "ensenyament primari o EGB no complet"; "saber llegir i escriure"; "analfabets").

Classe social: A partir de l'ocupació actual, de la darrera en casos d'aturats i jubilats, o del cònjuge en el cas de les "mestresses de casa". Es va utilitzar l'adaptació de Domingo i Marcos (1989) amb les següents classes: "I-II", directius, alts funcionaris, tècnics superiors, professionals liberals, propietaris, gerents i artistes; "III", funcionaris, administratius i càrrecs intermedis; "IV-V", treballadors qualificats, semiqualficats o no qualificats; i "VI", mal especificats (mestresses de casa no classificables segons l'ocupació del marit, estudiants, etc). Per a les anàlisis multivariants es van agrupar aquestes dues darreres categories ("IV-V+VI").

Situació laboral: Situació en la que el pacient havia estat durant més temps en els darrers 12 mesos abans de l'entrevista. Les 9 possibilitats recollides s'han agrupat en tres: "situació laboral activa" (a temps complet o parcial), "jubilats" (amb o sense subsidi), i "altres" (en atur, mestresses de casa, altres).

Antecedents familiars de càncer: Es va distingir el grau de parentiu segons la classificació del Codi Civil espanyol (1988): es van considerar familiars de primer grau els pares o fills i de segon grau els avis, germans, néts o parents més llunyans. En l'anàlisi es va considerar la variable com a dicotòmica (presència o absència d'antecedents familiars de càncer).

Antecedents patològics: Es van recollir fins a un màxim de tres antecedents patològics i la data de diagnòstic. En l'anàlisi hem considerat la seva presència de manera ordinal: 0, 1, 2, ó 3 antecedents.

Hàbit tabàquic: Es va recollir en tres categories: "no fumador" si mai havia fumat, fumador actual o en els darrers 6 mesos ("fumador"), i "ex-fumador". Per a algunes anàlisis s'han agrupat les categories "fumador i ex-fumadors".

3.2.3 Variables relacionades amb el càncer i el tipus de tractament

Localització del càncer: Es van codificar d'acord amb la Classificació Internacional de Malalties (CIM 9-MC, 1980): esòfag, estómac, budell prim, còlon i recte. Donat que només es va incloure un cas de càncer duodenal, s'ha inclòs per a totes les anàlisis amb els càncers de l'estómac.

Estadi tumoral: Classificació de l'extensió del càncer, en tres categories: "local", quan no van estar afectades les estructures veïnes a l'origen primari del càncer; "regional", quan es va detectar la presència de ganglis o invasió de les estructures veïnes; "disseminat", quan es van trobar metàstasis a distància. Es va recollir l'estadi tumoral clínic (fruit de les diverses exploracions complementàries) i, en els pacients intervinguts, l'estadi atorgat després de l'acte quirúrgic (a partir de l'extensió del tumor primari, l'extensió ganglionar i la presència de metàstasis a distància). En totes les anàlisis s'ha considerat l'estadi quirúrgic i, en el cas de no disposar-ne, l'estadi clínic, amb la qual cosa s'ha minimitzat el nombre de pacients amb valors absents.

Tipus histològic: Es va codificar segons la CIM.O.CM (OPS, 1977) i es va recodificar en quatre grans categories: "adenocarcinoma", "carcinoma escamós", "altres" i "sense confirmació".

Grau de diferenciació: Es van considerar quatre categories: "Ben diferenciat", "moderadament diferenciat", "mal diferenciat" i "no consta" (degut a la manca d'histologia o a la impossibilitat d'establir el grau de diferenciació amb la mostra disponible).

Intenció del tractament: Es va distingir entre intenció "radical" o "pal.liativa" del primer tractament. Es va considerar tractament radical quan l'informe quirúrgic així ho indicava o quan s'havia ressecat tot el tumor, no existia afectació d'estructures veïnes i no hi havia metàstasis a distància. Qualsevol altre situació es va considerar com a tractament pal.liatiu.

Tipus de tractament: Es van recollir 7 possibilitats terapèutiques que s'han analitzat en tres categories: "tractament tan sols quirúrgic", "quimioteràpia o radioteràpia o combinacions d'aquestes amb o sense cirurgia", i "tractament tan sols simptomàtic".

3.2.4 Variables relacionades amb els primers símptomes, la cronologia de la seva aparició, i intervals de retard

Donada la importància d'aquestes variables, s'explica breument com es va obtenir part d'aquesta informació durant l'entrevista. La primera pregunta de l'entrevistador en aquesta part de l'entrevista va ser "des de quan es troba malament?" seguida de la referència al tipus de símptoma ("què li passava, què és el que va notar llavors?") (veure annex I) que va proporcionar la data i el primer símptoma espontàniament referit pel pacient. A continuació es va preguntar si abans o després d'aquell símptoma havia presentat altres, d'una llista de 18 símptomes més (2 dels quals "oberts": altres símptomes i altres dolors), i es va anotar també la seva data d'aparició. Per tal d'estimular la memòria del pacient, en el cas que no donés una data exacta (dia/mes/any), es va intentar relacionar el símptoma amb festivitats o esdeveniments importants del calendari, per tal de situar el mes i la setmana del mes.

Primer símptoma mèdic: A criteri del metge que va fer l'entrevista, es va assignar com a primer símptoma de la malaltia el símptoma inicial espontàniament referit pel pacient o bé un altre, si existia algun símptoma atribuïble al càncer en la llista complementària de símptomes que fos anterior al referit pel pacient. Es va determinar que un símptoma aparegut tres anys abans de la data de l'ingrés no es podia considerar com a relacionat amb el càncer. Quan el pacient va referir altres símptomes de la llista de manera simultània al primer símptoma ja esmentat, es va considerar aquell com a primer símptoma.

Altres símptomes: En el qüestionari es van registrar, doncs, fins a 18 símptomes (veure annex I), segons els criteris clínics habituals. En "dolor abdominal" s'ha inclòs tot tipus de dolor localitzat a l'abdomen, àdhuc les epigastràlgies; es va considerar "canvi de ritme deposicional" quan el pacient va referir alternància de diarrea i estrenyiment, i si tan sols va referir un dels dos s'anotava aquell únic símptoma. En "altres símptomes" s'han inclòs aquells no classificables (per exemple, pirosi, lipotímia, flatulència, etc.) i també s'ha considerat la possibilitat d' "altres dolors". Per a l'anàlisi de la cronologia d'aparició dels símptomes es van informatitzar el tipus i data d'aparició de tots els símptomes, i es van excloure aquells símptomes no relacionats amb el procés neoplàsic (símptomes crònics bàsicament, per exemple restrenyiment de més de tres anys d'evolució).

Agrupació del primer símptoma: Per a facilitar l'anàlisi es van agrupar els símptomes segons la seva naturalesa en "símptomes digestius alts" (disfàgia, odinofàgia, hematemesi, nàusea, vòmits, melenes), "símptomes digestius baixos" (rectoràgia, tenesme rectal, estrenyiment, canvi de ritme deposicional, diarrea), "síndrome tòxica o constitucional" (astènia, anorèxia, pèrdua de pes) i "altres símptomes i dolors" (altres símptomes, altres dolors).

Nombre de símptomes fins a la primera visita: A partir del registre de símptomes i la data de la primera visita es va calcular el nombre de símptomes apareguts fins a la primera visita al metge. Per a les anàlisis multivariants s'han agrupat ("1 símptoma", "2-3 símptomes", "4 o més símptomes").

Símptomes fins el primer mes: Igualment, s'ha calculat els símptomes apareguts durant el primer mes després del primer símptoma.

Temps d'aparició de tots els símptomes: Com el seu nom indica, s'ha calculat el temps en que va aparèixer tota la simptomatologia, que s'ha agrupat en quatre categories ("fins a 1 setmana", "fins a 1 mes", "fins a 3 mesos", i "més de 3 mesos").

Velocitat d'aparició dels símptomes: S'ha calculat com el quocient entre el nombre de símptomes fins el diagnòstic i l'interval entre el primer símptoma i el diagnòstic en dies, i transformat a símptomes/mes, amb les següents categories: "<1 símptoma/mes", "1-2 símptomes/mes", i ">2 símptomes/mes".

Data de la primera visita al metge: Data en que es va fer la primera consulta al metge a causa del primer símptoma mèdic.

Data del diagnòstic: Data en que es va fer el diagnòstic de certesa de la malaltia (generalment anatomopatològic, o en el seu defecte quirúrgic o clínic, mitjançant les diferents exploracions complementàries).

Interval Síntoma-Diagnòstic (ISD): S'ha calculat el temps entre l'aparició del primer símptoma (data del primer símptoma mèdic) i el diagnòstic de certesa (data del diagnòstic) en dies (veure figura 1.1.). En un estudi anterior (Maguire et al. 1994), vàrem demostrar que l'anàlisi d'aquesta variable en forma continua no era el més adequat per intentar posar de manifest les seves possibles funcions de risc en relació a la mortalitat, per la qual cosa l'hem categoritzada. Després de l'examen de la seva distribució (mitjana, mediana, rang interquartil, decils, quintils i quartils), i tenint en compte el possible significat en termes d'història natural de la malaltia de cada categoria i l'assumpció de proporcionalitat dels riscos en el temps, es va categoritzar de la següent manera: "< 2.5 mesos", "2.5-6 mesos", "6-12 mesos", i "> 12 mesos".

Interval Síntoma-Primera Visita (ISV): S'ha calculat el temps entre l'aparició del primer símptoma (data del primer símptoma mèdic) i la primera visita al metge a causa del símptoma o símptomes succesius (data de la primera visita al metge). Igualment, es va examinar la seva distribució i es va categoritzar segons els seus quartils aproximats (" < 1 setmana", "1-4 setmanes", "4 setmanes-3 mesos", " > 3 mesos").

Interval Primera Visita-Diagnòstic (IVD): S'ha calculat el temps entre la primera visita al metge a causa del símptoma o símptomes succesius (data de la primera visita al metge) i la data del diagnòstic de certesa . Igualment, es va examinar la seva distribució i es va categoritzar segons els seus quartils aproximats (" < 3 setmanes", "3 setmanes-2 mesos", "2-4 mesos", " > 4 mesos").

3.2.5 Variables relacionades amb el procés assistencial (primera visita al metge i ingrés)

Importància del pacient al primer símptoma: Es va preguntar la importància atribuïda al primer símptoma mèdic, segons la gravetat i creença de ser una malaltia nova o no (annex I). Les categories considerades per a l'anàlisi són "sense importància", "malaltia anterior" i "nova malaltia (greu o no)".

Visita al metge a causa del primer símptoma: Es va demanar si havia anat al metge o no a causa del primer símptoma mèdic (variable dicotòmica: "sí" o "no").

Iniciativa de la visita al metge: Es va preguntar si la iniciativa de la visita va ser del propi malalt o per consell d'altra persona (dues categories).

Tipus de metge visitat en la primera visita: Es va demanar el tipus de metge: "metge general" o "especialista".

Lloc de la visita: Es va demanar el tipus i lloc de la primera visita, que s'ha recodificat en dues categories: "ambulatori" (de la seguretat social, consultori de mútua, consulta privada, consulta externa d'hospital) i "urgències" (urgències d'un hospital).

Accions del metge en la primera visita: Es va preguntar per les accions del primer metge, que s'han agrupat en "anamnesi" i "anamnesi+exploració".

Prescripció del metge: Es va interrogar si el metge va receptar quelcom en la primera visita ("sí" o "no") i el tipus de medicament.

Derivació per part del primer metge: Es va demanar si el primer metge va derivar el pacient a altre metge (de capçalera, especialista, d'urgències, hospital) o no, i en l'anàlisi s'ha dicotomitjat (derivació "sí" o "no").

Satisfacció amb la visita: El pacient va considerar la visita molt poc, poc, força o molt satisfactòria, i s'ha agrupat per a la seva anàlisi en "molt poc/poc satisfet", "satisfet", i "molt satisfet".

Nombre de visites al primer metge: Es va demanar el total de visites successives al primer metge que el va visitar per primera vegada (reagrupat com "cap altra visita", "1", "2", "3 o més").

Nombre de metges vistos fins a l'ingrés: Es va demanar el nombre de metges visitats a part del que va fer la primera visita (quatre categories: "el primer metge sols", "1 metge més", "2 metges més", "3 metges més").

Via d'ingrés a l'hospital: Es va preguntar la via per la qual va ingressar el pacient ("urgències", "programat").

Iniciativa de l'ingrés: Es va anotar si va ser "pròpia", d'un "familiar o amic", del "mateix metge que va fer la primera visita", o "d'altre metge o infermera". En cas que l'amic o familiar fos un metge o infermera es van considerar en la darrera categoria.

Índex de Karnofsky: L'entrevistador va assignar una puntuació a l'estat de salut de l'individu en el moment de l'entrevista. L'escala de Karnofsky és ordinal amb 10 categories (de 10 "moribund, terminal" a 100 "Normal, sense símptomes, sense malaltia") (Karnofsky et al. 1948) i per a la seva anàlisi s'ha recategoritzat en dues categories: "10-70" i "80-100".

Diagnòstic de sospita: Es va registrar el diagnòstic de sospita a l'ingrés o immediatament després de l'ingrés abans del diagnòstic de certesa, i s'ha agrupat en tres categories: "neoplàsia" (inclou digestiva i no digestives), "no neoplàsia" i "inespecífic" (per exemple, estudi d'anèmia, dolor inespecífic, etc).

3.3 Seguiment

El seguiment dels pacients s'ha realitzat a través del propi Registre de Tumors de l'Hospital del Mar, complementat amb la investigació telefònica de l'estat vital dels pacients i la informació disponible en el Padró d'Habitants de la ciutat de Barcelona. Es descriuen a continuació breument aquestes fonts d'informació i, de manera més detallada, el procediment seguit.

3.3.1 Registre de Tumors de l'Hospital del Mar

El Registre de Tumors de l'Hospital del Mar va iniciar la seva activitat l'any 1978 i actualment té registrades unes 6,000 neoplàsies malignes. Segueix els procediments habituals de recollida de dades i control de qualitat d'aquest tipus de registres. Les fonts bàsiques d'informació del registre són: 1) els informes del servei d'Anatomia Patològica; 2) els informes de diagnòstic del Servei d'Admissions; 3) el Servei d'Oncologia; i 4) els Comitès de Tumors. En l'actualitat, el Registre compta amb una aplicació informàtica connectada al sistema d'informació de l'Hospital de manera que tota aquesta informació arriba de manera automatitzada al Registre. A partir de la identificació d'un presumiblement nou cas, es busca a la base de dades del Registre si ja ha estat inclòs per la mateixa malaltia, i si es tracta d'una nova neoplàsia es passa a recollir la següent informació: dades demogràfiques (a partir de la informació del Servei d'Admissions), localització del tumor, histologia, extensió, multiplicitat, dates del primer símptoma, diagnòstic i primer tractament, i tipus i intenció del primer tractament (de la història clínica del pacient). (Planas et al. 1988, Grup de Treball del Registre de Tumors 1995).

El programa informàtic del Registre efectua de manera automàtica el seguiment dels pacients inclosos en la base de dades del Registre: en el moment que un malalt inclòs en el Registre és visitat, per qualsevol motiu, tant en el Servei d'Urgències, com a Consultes Externes o en qualsevol servei de l'Hospital del Mar, la data de seguiment s'actualitza automàticament. Si el pacient mor a l'Hospital, la data de la seva mort resta com a data del darrer control, i es registra l'estat vital com a mort. Així, l'actualització de la informació de la base de dades del Registre s'efectua de forma regular. El registre de

Tumors completa el seguiment amb altres fonts d'informació: anualment es fa un llistat dels casos que consten com a vius però que tenen una data del darrer control superior a un any i mig (només a un any si eren casos amb extensió disseminada) i es consulta el Padró d'Habitants de la ciutat de Barcelona. En els casos que no es pot aconseguir l'actualització de la data de seguiment es busca el cas en el Registre de Mortalitat de la Generalitat de Catalunya o es fa un seguiment actiu per via telefònica o per correu (Grup de Treball del Registre de Tumors de l'Hospital del Mar 1995).

3.3.2 Padró d'Habitants de la ciutat de Barcelona

En aquest registre administratiu es troben inscrits tots els residents de la ciutat de Barcelona, així com els ciutadans que han causat baixa per defunció o emigració. Hi figuren les dades personals (nom i cognoms, data i lloc de naixement, relació amb el cap de la família, estat civil, adreça postal i telèfon) i els moviments (baixes, altes, modificacions de dades i les noves inscripcions) amb la seva corresponent data. En cas de baixa del Padró es registra la causa (defunció o emigració), i també es registren les defuncions dels residents a Barcelona fora de la ciutat. La darrera actualització del Padró és del 1991.

3.3.3 Seguiment telefònic

Consisteix en contactar telefònicament amb els pacients o familiars del pacient per conèixer l'estat vital del pacient. Si és viu, es pren com a data del seguiment la de la trucada telefònica, i en el cas d'haver mort, es demana la data de defunció, que s'anota com a data del darrer control i estat vital mort. En cas de no poder contactar, es considera l'estat vital i data del darrer control.

3.3.4 Procediment seguit

Es va donar per tancat el seguiment el 17 de maig del 1994, després d'haver-lo actualitzat mitjançant les fonts d'informació exposades anteriorment. En concret: 1) el

Registre de Tumors va facilitar la darrera actualització automatitzada de la seva base de dades (maig 1994, sense revisió del Padró ni telefònica), on es va consultar l'estat vital i data del darrer control dels pacients segons les dades existents al Registre. 2) Es van analitzar els pacients vius (n=103), segons la data del darrer control i el temps de seguiment. 3) Es va considerar actualitzat el seguiment dels pacients amb data del darrer control durant l'any 1994 i temps de seguiment major de 2 anys. 4) Així doncs, es van identificar aquells pacients no controlats durant el 1993 o controlats durant el 1993 i 1994 i amb temps de seguiment inferior a 2 anys (n=61) per contactar per telèfon. 5) Es va trucar per telèfon al número que constava al qüestionari (o que es va obtenir del Registre de Tumors) 4 vegades, en diferents dies i a diferents hores, per contactar amb el pacient. En cas de no contesta, es va comprovar l'exactitud del número telefònic a través de la companyia Telefónica, i en cas d'ésser erroni, es van repetir les trucades fins a 4 vegades més. D'aquesta manera es van actualitzar 33 casos més. 6) L'estat vital dels 28 pacients restants es va consultar al Padró Municipal d'Habitants, obtenint-lo en 24 casos.

3.4 Tractament informàtic i estadístic

Es descriuen a continuació els mètodes i tècniques utilitzats per a la informatització, control de qualitat, maneig i anàlisi de les dades.

3.4.1 Informatització de les dades i control de qualitat

Com ja s'ha fet esment anteriorment (apartat 3.1), les dades provenen de dues sèries de pacients entrevistats mitjançant el mateix qüestionari. La informació (provinent de l'entrevista i de les notes clíniques) de la primera sèrie va ser introduïda directament en un ordinador Digital VAX/VT 320 de l'Institut Municipal d'Investigació Mèdica en un fitxer amb format ASCII, en format fixe, amb 12 línies de text per cas i una grandària de 95.210 bytes. La informació de la segona sèrie es va introduir en un ordinador personal compatible (procesador 80286) utilitzant el programa dBase III+ (fitxer de l'entrevista: 27.722 bytes, fitxer de dades clíniques: 19.915 bytes). La informació de la segona sèrie va ser transferida al VAX i mitjançant el paquet SPSS-X es va escriure un nou fitxer amb el mateix format del fitxer de la primera sèrie. A partir d'aquests dos fitxers, i mitjançant el procediment "JOIN" del paquet SPSS-X es va crear un únic fitxer en format ASCII amb tots els casos (113.650 bytes i 12 registres per cas) i les 97 variables originals.

En la creació del fitxer únic de dades es van introduir múltiples recodificacions en el format de les variables (per exemple, algunes variables que es van recollir com a alfanumèriques en la primera sèrie es van considerar numèriques en el segon estudi o a l'inrevés, hi havia diferències en la longitud de les variables, etc.).

A partir d'aquest fitxer, es va procedir a la recodificació i creació de noves variables i al control de qualitat de les dades mitjançant tabulacions lògiques (per exemple, dates de diagnòstic segons cada sèrie, rangs d'interval, etc.) i la repetició de resultats obtinguts en els estudis previs. Així es van identificar errors en la introducció de les dades que havien estat corregits en programes per a l'obtenció de resultats però no en la matriu de dades originals. El fitxer definitiu es va exportar a un ordinador personal per al seu tractament amb el paquet SPSS/PC+.

Per al seguiment dels pacients es va crear una base de dades mitjançant el paquet dBase III+ que posteriorment es va convertir en un fitxer en format ASCII tractable amb el paquet SPSS/PC+. També mitjançant el procediment "JOIN" en SPSS es va combinar aquesta informació amb la del fitxer amb les dades de l'entrevista i les notes clíniques.

Es va portar un registre de les variables creades, recodificades, canvis introduïts en les matrius de dades, programes de control de qualitat de les dades i programes d'anàlisi (Hulley & Cummings 1988).

3.4.2 Anàlisi de les entrevistes

Es va comprovar la normalitat de les variables quantitatives mitjançant la prova de Kolmogorof-Smirnof, així com la seva distribució (mitjana, mediana, valors extrems, quartils) mitjançant el procediment "EXAMINE" del paquet SPSS/PC+.

Per a la descripció de les variables quantitatives es va utilitzar la mitjana i la mediana com a mesures de tendència central, i la desviació estàndard (DE), els rang interquartil i els valors extrems (graficats com a *box-plots*) com a mesures de dispersió. Per a les variables qualitatives (o quantitatives categoritzades) es va utilitzar la distribució de freqüències i les taules de contingència per descriure dues variables simultàniament.

En els contrastos d'hipòtesis entre variables qualitatives s'ha utilitzat la prova de xi-quadrat (χ^2) o la prova exacta de Fisher quan les condicions d'aplicació de la primera no es compleixen, àdhuc per taules de $2 \times K$, mitjançant el paquet SAS. Per a la comparació de variables quantitatives amb distribució no normal es va utilitzar les següents proves no paramètriques: la prova de la U de Mann-Whitney quan es classificava en dos grups i la prova de Kruskal-Wallis quan la comparació es feia entre tres o més grups.

El nivell de significació estadística per a aquestes proves es va fixar en el 5%.

Aquests procediments es van realitzar en un ordinador personal compatible Toshiba amb processador 80486 mitjançant els paquets estadístics SPSS/PC+ (Norusis 1994) i SAS (SAS Institute Inc. 1987).

3.4.3 Anàlisi de la supervivència

3.4.3.1 Determinació del temps de seguiment

Per a calcular el temps de seguiment de cada pacient, és a dir, el temps des que "entra" a l'estudi fins que l'abandona (per mort o per censura) hem de conèixer: 1) un temps d'origen ben definit, 2) una escala de mesura del temps que passa, i 3) un concepte clar de l'esdeveniment final (mort o censura) (Cox & Oakes 1984).

La data d'inici del seguiment per a cada subjecte és variable i correspon a la data del diagnòstic de certesa (anatomopatològic, quirúrgic o clínic) de la malaltia i la data de finalització del seguiment correspon a la data de la mort o del darrer control viu ("pacients censurats"). El temps de seguiment es va calcular (en mesos) restant la data de finalització del seguiment per mort (qualsevol causa) o censura de la d'inici del seguiment. La taula 4.23 mostra els casos morts i censurats en diferents temps de seguiment.

3.4.3.2 Estimació de la corba de supervivència

Les corbes de supervivència mostren l'evolució dels pacients des de l'estat inicial fins a l'estat final mitjançant la representació gràfica de les probabilitats de supervivència per a diferents intervals de temps (Domènech 1992).

Com ja s'ha esmentat, aquesta anàlisi es caracteritza pel fet que, si l'esdeveniment final encara no ha tingut lloc per una determinada observació, el seu temps de supervivència serà el temps transcorregut entre l'inici del seguiment i el del darrer control, és a dir, és una dada incompleta o censurada, ja que el temps de supervivència real és desconegut, però superior a un cert temps. Les observacions censurades no han

de ser considerades com a valors desconeguts o perduts, ja que s'estaria infravalorant la supervivència real. Un dels avantatges de l'anàlisi de supervivència és que permet utilitzar els casos censurats en el càlcul de la probabilitat de supervivència, sense haver d'esperar que en tots els casos s'hagi produït l'esdeveniment final (la mort en aquest estudi).

La proporció acumulada de supervivència estima la probabilitat que un cas de la població estudiada sobrevisqui durant un interval de temps superior a t . Aquesta probabilitat s'anomena *probabilitat de supervivència* o *funció de supervivència* [$S(t)$] i es calcula amb mètodes no paramètrics. Els més usats són el mètode de Kaplan-Meier (Kaplan & Meier 1958) i el mètode actuarial (Gehan 1969). Aquest darrer s'utilitza quan s'estudien poblacions molt grans ja que agrupa els temps de supervivència individuals en intervals (Estève et al. 1994).

En aquesta investigació s'ha calculat la probabilitat de supervivència a l'any i als cinc anys de seguiment mitjançant el mètode de Kaplan-Meier, que calcula la probabilitat acumulada de supervivència en el temps t_i a partir del producte de la probabilitat de supervivència en el temps t_{i-1} per la probabilitat condicionada de sobreviure un temps t_i si s'ha sobreviscut fins el temps t_{i-1} :

$$S(t_i) = S(t_{i-1}) \cdot S(t_i | t_{i-1})$$

Les probabilitats condicionades de supervivència són estimacions per a les quals es pot calcular l'interval de confiança a partir del seu error estàndard. La mediana del temps de supervivència correspon al primer temps amb probabilitat acumulada igual o inferior a 0.5.

Per a la comparació de les corbes de supervivència es va utilitzar la prova de Mantel-Haenszel o log-rank (Peto & Peto 1972, Cox 1982), que consisteix en comparar, mitjançant un test de xi-quadrat (χ^2) amb $k-1$ graus de llibertat, el nombre de morts observades en cada un dels k grups amb el nombre de morts esperades en el cas que la mortalitat fos la mateixa en tots els grups, que és la hipòtesi nul·la. Aquesta prova, a diferència de la prova de Wilcoxon que dóna més pes a les morts precoces, dóna el mateix pes a totes les morts, per la qual cosa en les taules de probabilitat de supervivència s'ha optat per donar la probabilitat de supervivència a l'any i als cinc anys

amb els seus intervals de confiança, la supervivència mitjana i la significació estadística de la prova de log-rank.

Les probabilitats de supervivència, les corbes de supervivència i la prova de log-rank s'han efectuat mitjançant el programa EGRET (EGRET 1990), i la mediana de supervivència s'ha estimat mitjançant el paquet SPSS/PC+, en un ordinador personal Toshiba amb processador 80486.

3.4.3.3 Model de riscos proporcionals de Cox

La *funció de supervivència* $[S(t)]$ o *probabilitat acumulada de supervivència* descriu globalment el procés de supervivència segons passa el temps. Per descriure de manera més acurada la dinàmica de la mortalitat, en determinats moments o períodes de temps, cal estimar la *funció de risc* $h(t)$ o *força de mortalitat*. La funció de risc $h(t)$ és adequada per descriure la dinàmica del procés de mortalitat, perquè els valors que pren en temps determinats representen taxes d'incidència de l'esdeveniment estudiat. Els valors de $h(t)$ són en realitat una *taxa instantània de temps* perquè representen la proporció de morts per unitat de temps per als subjectes que han arribat vius a l'instant t (Domènec 1992).

Per tal d'avaluar la influència dels intervals de retard diagnòstic i la resta de covariables sobre la mortalitat es va utilitzar el *model de riscos proporcionals de Cox* (Cox 1972, Cox & Oakes 1984; Estève et al. 1994). El model de regressió múltiple té com a variable dependent la taxa de risc (o *hazard rate*) $h(t)$:

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i)$$

on $h_0(t)$ és el risc basal i $\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i$ les variables independents o covariables. En aquest model, el risc per a un cas amb covariables x_i és, en qualsevol instant, el producte del risc basal $h_0(t)$ i un factor que només depèn de les covariables. En aquest model multiplicatiu, en separar l'efecte general i l'efecte de les covariables, els riscos dels individus amb diferents valors de les covariables resulten ésser proporcionals al llarg del temps. Així doncs, la comparació dels riscos es pot fer sense necessitat de conèixer el risc basal "pertorbador" $h_0(t)$ (Cox & Oakes 1984, Clayton & Hills 1993). En el model de

Cox no es fa cap hipòtesi sobre el risc basal ja que es tracta d'una anàlisi no paramètrica; en el cas que $h_0(t)$ prengués una forma determinada (per exemple la funció de Weibull), ens trobariem en el cas d'una anàlisi totalment paramètrica.

Com es dedueix de les fórmules anteriors, el model de regressió de Cox permet estimar els efectes de diferents variables simultàniament (ajustant simultàniament per les variables incloses en l'equació) a partir dels coeficients β_i . El risc relatiu (RR) és el quocient de la taxa de risc en un moment determinat $h(t_i)$ i la taxa de risc basal $h_0(t)$. El valor $\exp(\beta_i)$ representa la variació de la taxa de risc, quan la variable x_i incrementa en una unitat. Així doncs, l'exponencial del coeficient β_i és el risc relatiu (RR) de morir per a una determinable variable quan la resta de covariables romanen constants:

$$h(t) / h_0(t) = \exp(\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_i x_i)$$

$$RR = \exp(\beta_i)$$

A partir de l'error estàndard de β_i es calculen els intervals de confiança del 95% (IC 95%) del RR (Domènec 1992).

Un valor del RR per sobre de la unitat indica un excés del risc de morir, mentre que si el RR és inferior a 1 l'efecte és protector. Un RR=1 indica que no existeix cap associació positiva o negativa. Per exemple, un RR=1.82 indica que l'exposició a aquella variable comporta un risc de morir 1.82 vegades més gran que la no exposició, o que existeix un excés del risc de morir del 82%. La probabilitat que l'estimació del RR no sigui deguda a l'atzar ve expressada pel seu interval de confiança del 95% (nivell de significació estadística 5%). Si l'IC no inclou el valor nul del RR (RR=1) podem assegurar, amb una certesa del 95%, que aquell resultat no és degut a l'atzar, però si l'IC inclou l'1, el resultat és estadísticament no significatiu. En altres paraules, si es repetís l'estudi 100 vegades, en 95 d'elles el RR estarà entre el límit inferior i superior de l'IC. Un dels avantatges dels IC és que no fan una reducció simplista del resultat (el RR en aquest cas) a "estadísticament significatiu" o no. Els IC proporcionen un rang de valors, i informen també de la precisió de l'estimació efectuada (com més estret és l'IC més precisa és l'estimació).

En el model de riscos proporcionals de Cox la variable dependent és aquella que indica la censura (*censuring indicator variable*) del cas, és a dir, l'estat vital de l'individu al final del seu període de seguiment, amb 2 categories (0=viu i 1= mort). La variable temps de seguiment (*failure time variable*) s'introdueix en el model com a variable contínua (en mesos i amb dos decimals). Les variables independents o covariables contínues o quantitatives (com ara l'edat) es poden incloure en els models directament. En el cas de les variables qualitatives o categòriques, o quan es categoritzen variables contínues, (per exemple, l'estadi regional o l'edat categoritzada), s'han de crear variables indicadores o factors (*dummy variables*) per a la seva introducció en el model (en alguns paquets estadístics aquesta operació es coneix com "factoritzar" la variable). Cada variable indicadora pren dos valors, 0 per als subjectes considerats en la categoria de referència i 1 per als subjectes en aquella categoria. D'aquesta manera, el nombre de variables indicadores que es creen és igual al nombre de categories menys 1. Per exemple, l'edat en tres categories ("≤65 anys", "66-75 anys", i "≥76 anys") es correspondria a dues variables indicadores, prenent com a categoria de referència la primera categoria. Els RRs per a aquestes variables s'expressen respecte la categoria de referència, que pren el valor d'1.

Per a investigar si el RR incrementa amb el nivell d'exposició (si existeix una tendència linial) en les variables quantitatives o amb ordre en la seva escala s'ha calculat la prova de tendència de Mantel-Haenszel. Aquesta s'obté com la diferència entre la llunyania o *deviance* (el paràmetre que mesura la bondat d'ajust del model) del model sense la variable d'interès i la *deviance* del model amb la variable sense factoritzar. Aquest estadístic (diferència de *deviances* o *likelihood ratio statistic*) segueix una distribució de χ^2 amb 1 grau de llibertat, ja que sols s'ha incorporat un paràmetre al segon model (Breslow & Day 1982).

Tots els models de Cox es van ajustar mitjançant el programa EGRET que utilitza el mètode de la màxima versemblança (EGRET 1990, Clayton & Hills 1993). En cada un dels models es va comprovar que la seva bondat d'ajust respecte al model teòric saturat o respecte a un model inicial prèviament ajustat. La bondat d'ajust del model ve determinada per la seva *deviance* que és dues vegades la diferència entre el logaritme del valor màxim de la seva funció de versemblança i el del model teòric saturat:

$$\text{Deviance} = -2 \ln (\text{màx. versemblança model ajustat} - \text{màx. versemblança del model saturat})$$

La *deviance* segueix una distribució de χ^2 amb graus de llibertat igual a la diferència entre el nombre de paràmetres o factors en el model ajustat i en el model saturat. Quan es comparen dos models succesius o aniuats, la diferència entre les *deviances* dels dos models s'utilitza per avaluar la millora de la bondat d'ajust del segon model respecte de l'anterior, és a dir, dóna informació sobre la influència de la variable o variables introduïdes. La diferència de *deviances* es coneix com a *likelihood ratio statistic* i com la *deviance* segueix una distribució de χ^2 amb graus de llibertat igual a la diferència del nombre de paràmetres entre un i altre model (Clayton & Hills 1993).

Per a poder comparar models d'aquesta manera, és necessari que el nombre de casos o observacions en els models aniuats sigui el mateix, per la qual cosa, si existeixen valors perduts per a una variable que s'introduirà posteriorment, el model original ja ha de ser ajustat exclouent aquelles observacions per a les quals hi haurà valors perduts. Així, en els models presentats en la taula 31 i succesives el nombre total de casos o observacions considerats ha estat de 248 en els models per a l'interval símptoma-diagnòstic i 247 en els models per als intervals símptoma-primera visita i primera visita-diagnòstic.

En aquest respecte, per reduir la pèrdua d'informació en excloure els pacients amb valors perduts en incloure la variable "classe social" s'ha optat per agrupar la classe VI amb les classes IV-V (la més nombrosa) i incloure, per a la variable "grau de diferenciació histològic" la categoria "no consta" en les anàlisis, tot i que després a les taules no es dóna el RR per a aquesta variable, però es té en compte aquesta categoria per al càlcul de la diferència de *deviances* (per exemple, model B de la taula 31).

3.4.3.4 Estratègia d'anàlisi

Després de comparar les principals característiques de les dues sèries de pacients estudiats i les diferències entre els pacients entrevistats i els que no ho van ser (taules 4.1–4.3) s'ha analitzat la distribució de les diferents variables de l'estudi segons sexe i localització tumoral, i quan s'ha cregut oportú, segons altres variables (per exemple

segons la via d'ingrés a l'hospital) (taules 4.4–4.9). A continuació (taules 4.10–4.22) s'ha analitzat amb deteniment la relació de les diferents variables de l'estudi amb els intervals de retard diagnòstic. Després s'ha efectuat l'anàlisi de la supervivència segons les principals variables de l'estudi (taules i corbes de supervivència mitjançant el mètode de Kaplan-Meier), en la que s'identifiquen les variables relacionades amb la supervivència (de manera crua) (taules 4.23–4.26 i figures 4.1–4.8) . El següent pas ha consistit en ajustar, per a cada variable, dos models de regressió de Cox (el primer incloent l'edat en tres categories, el sexe i la sèrie d'inclusió; i el segon, a més a més, incloent la localització del càncer i l'estadi tumoral), que proporciona l'estimació del RR de morir per a cada variable (taules 4.27–4.30). En base a tota aquesta informació (anàlisis bivariades, anàlisi de la supervivència crua i associacions ajustades per les variables "basals") s'ha seleccionat les variables (no tan sols segons la seva significació estadística sinó considerant el seu significat clínic o biològic) per ajustar models "aniuats" i acabar d'establir les associacions amb la mortalitat. En aquests models s'ha inclòs de manera forçada la variable referent al retard diagnòstic. De tots els models ajustats, es presenten aquells que van portar als models finals (taules 4.30–4.42).

3.4.3.5 Assumpció de proporcionalitat dels riscos en el temps

Com ja s'ha comentat anteriorment (apartat 3.7.3.3), en el model de riscos de Cox s'assumeix que els riscos són proporcionals en el temps (Cox & Oakes 1984) per a les variables introduïdes en les equacions de regressió. Aquest supòsit es pot comprovar de manera matemàtica mitjançant l'ajust d'un model de regressió amb la variable factoritzada i el terme d'interacció entre aquesta variable i el temps (Kalbfleish & Prentice 1980). En el cas que existeixi una interacció amb el temps la significació estadística del model és <0.05 , per la qual cosa ens trobem en la situació que els riscos no són proporcionals en el temps i l'ús del model de Cox és incorrecte. Aquest supòsit de proporcionalitat es pot comprovar també, de manera aproximada, a través de la representació gràfica de la funció de supervivència transformada com a $\ln(-\ln[S(h)])$ contra el temps de seguiment (Lagakos 1981). Si els riscos no són proporcionals en el temps, les corbes per a les diferents categories es creuen i l'ús del model de Cox és inapropiat (Stablein et al. 1981).

Es va comprovar l'assumpció de proporcionalitat mitjançant la seva interacció en el temps en totes les variables estudiades, complint-se per a totes elles excepte per la variable "intenció del tractament". Quan això succeeix, no és correcte utilitzar el model de Cox per analitzar la relació de la variable amb la mortalitat i s'utilitza un model de regressió logística no condicional o s'estratifiquen totes les anàlisis. Breument, la forma d'aquest model és (Kleinbaum et al. 1982):

$$\ln [P(x) / 1 - P(x)] = \alpha + (\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots \beta_i x_i)$$

on $\ln [P(x) / 1 - P(x)]$ és la transformació *logit* de l'ods de morir, α és el logaritme de l'ods de morir quan totes les covariables són zero (paràmetre *intercept*), i $\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots \beta_i x_i$ són les variables independents o covariables. D'aquesta expressió es pot derivar que la raó d'ods (el risc relatiu) de morir és igual a $\exp (\beta_i)$ per a una determinable variable quan la resta de covariables romanen constants:

$$RR = \exp (\beta_i)$$

Donada la forta relació d'aquesta variable (intenció del tractament) amb l'estadi tumoral i la manca de proporcionalitat en el temps tan sols s'ha considerat en les anàlisis preliminars (taula 4.28) i no s'ha inclòs en la construcció de models més complexos.

4. RESULTATS

A continuació s'exposen els principals resultats de la investigació realitzada. En el primer apartat es realitza la descripció dels pacients, incloent una breu comparació dels pacients provinents de les dues sèries estudiades; la comparació dels pacients que, tot i ser identificats, no van ser entrevistats amb els que sí que ho van ser, i l'anàlisi descriptiva dels 251 pacients entrevistats (característiques sociodemogràfiques, antecedents personals, característiques dels tumors, cronologia d'aparició dels símptomes i descripció dels intervals de retard, i procés assistencial seguit). Després s'analitza amb deteniment l'interval símptoma-diagnòstic i els intervals símptoma-primera visita i primera visita-diagnòstic, segons les principals característiques dels pacients, característiques del càncer, cronologia d'aparició dels símptomes i dels intervals de retard, i del procés assistencial. Es presenta després la supervivència dels pacients segons les diferents variables i la seva associació amb la supervivència. Finalment, es presenten les anàlisis multivariants per establir l'associació entre els intervals de retard i la supervivència.

4.1 Descripció dels pacients

4.1.1 Comparació de les dues sèries de pacients entrevistats

Com ha quedat explicat en la secció de mètodes, la present anàlisi inclou dues sèries de pacients, identificats i entrevistats en dos períodes de temps diferents però seguint exactament la mateixa metodologia. El mètode d'identificació dels pacients i el qüestionari utilitzat van ser els mateixos. Els dos entrevistadors del primer estudi es van ensinistrar conjuntament en l'administració del qüestionari, i van formar l'entrevistadora del segon estudi.

El total de pacients identificats en els dos períodes d'inclusió va ser de 285 dels quals 251 (88%) van ser entrevistats. Cent vuitanta tres corresponen al primer període d'inclusió (febrer 1987- febrer 1989) i 68 al segon període (juliol 1991-gener 1992) (veure apartat 3.1). La proporció de no entrevistats va ser similar en tots dos estudis.

Les taules 4.1 i 4.2 mostren les principals característiques sociodemogràfiques dels pacients entrevistats, característiques de l'entrevista, principals variables relacionades amb el càncer i la cronologia dels símptomes segons la sèrie d'inclusió. Com es pot observar, no existeixen pràcticament diferències entre totes dues sèries respecte a les variables sociodemogràfiques. Els pacients de la segona sèrie van ser, com a mitjana, un any més grans, la proporció de dones va ser més gran, i van presentar un nivell d'estudis inferior, diferències, però, estadísticament no significatives. Els pacients de la primera sèrie van tenir més antecedents patològics: així, un 33% va presentar 3 antecedents davant del 19% dels entrevistats en el segon estudi ($p=0.08$) (taula 4.1). Respecte a l'índex de Karnofsky, els pacients de la primera sèrie van presentar puntuacions més baixes ($p=0.01$), indicant un pitjor estat de salut. Aquesta diferència es va mantenir quan es va tenir en compte la disseminació del tumor (que podria ser un indicador indirecte de l'estat del pacient) ($p<0.01$), el moment de l'entrevista (abans o després d'iniciat el tractament) ($p<0.01$) o totes dues variables simultàniament ($p<0.01$). Aquests resultats semblen indicar que va existir realment una diferència en l'assignació de la puntuació per part dels entrevistadors. Així, els pacients de la segona sèrie van presentar millors puntuacions, tot i que la proporció de pacients amb malaltia disseminada va ser més gran i la proporció de pacients entrevistats després d'iniciat el tractament també va ser major.

La distribució de les localitzacions neoplàsiques no va presentar diferències entre totes dues sèries. La proporció de pacients amb malaltia disseminada va ser lleugerament superior en el segon grup de pacients (taula 4.2), que es reflecteix també en una major proporció de pacients tractats amb intenció pal·liativa. Els pacients de tots dos estudis van mostrar un patró similar respecte als tipus de símptomes, si bé el nombre total de símptomes va ser superior en els pacients del primer estudi ($p<0.05$). La proporció de pacients que van anar al metge a causa del primer símptoma va ser similar en tots dos estudis (25% aproximadament), així com la tendència a ingressar de manera urgent a l'hospital (66% aproximadament). En totes dues sèries, igualment, es va establir un diagnòstic de sospita en una proporció similar dels pacients (taula 4.2).

En conjunt, els resultats anteriors ens mostren la similitud de les dues sèries de pacients respecte a les principals variables sociodemogràfiques, de l'entrevista, de la neoplàsia, de la cronologia dels símptomes i del procés assistencial, i justifiquen la seva anàlisi conjunta, si bé en les anàlisis multivariades (regressió de Cox) s'inclourà la

variable indicativa de l'estudi en que va ser inclòs el pacient per ajustar per la variabilitat potencialment atribuïda als entrevistadors. Tanmateix, no s'utilitzarà la puntuació de Karnofsky, donada la variabilitat observada entre tots dos estudis.

Taula 4.1. Característiques sociodemogràfiques i de l'entrevista en les dues sèries de pacients.

	Primera sèrie (n=183)	Segona sèrie (n=68)	p
	N (%)	N (%)	
Característiques sociodemogràfiques			
Edat (anys)			
Mitjana (DE)	67.6 (11.5)	68.4 (13.1)	0.510 ¹
Mediana	69.0	69.0	
Mínim--Màxim	33 - 88	29 - 91	
Sexe			
Homes	120 (65.6)	37 (55.4)	0.104 ²
Dones	63 (34.4)	31 (45.6)	
Estat civil			
Casats	110 (60.1)	38 (55.9)	0.545 ²
Altres	73 (39.9)	30 (44.1)	
Nivell d'estudis			
Univ/Batxillerat	36 (19.7)	7 (10.3)	0.109 ³
Primària	88 (48.1)	31 (45.6)	
Llegir/Escriure	37 (20.2)	15 (22.1)	
Analfabets	22 (12.0)	15 (22.1)	
Classe			
I - II	13 (7.1)	3 (4.4)	0.142 ³
III	25 (13.7)	4 (5.9)	
IV - V	136 (74.3)	60 (88.2)	
VI	9 (4.9)	1 (1.5)	
Història familiar de càncer			
Sí	56 (30.6)	24 (35.3)	0.478 ²
No	127 (69.4)	44 (64.7)	
Antecedents patològics			
0	26 (14.2)	13 (19.1)	0.077 ²
1	52 (28.4)	28 (41.2)	
2	45 (24.6)	14 (20.6)	
3	60 (32.8)	13 (19.1)	
Índex de Karnofsky			
80 - 100	74 (41.6)	55 (80.9)	0.012 ³
50 - 70	96 (53.9)	12 (17.6)	
10 - 40	1 (1.5)	8 (4.5)	
Característiques de l'entrevista			
Durada			
Mitjana (DE)	23.4 (7.8)	20.8 (7.1)	0.017 ¹
Mediana	20.0	19.0	
Mínim--Màxim	10 - 50	9 - 41	
Idioma			
Castellà	99 (54.1)	42 (61.8)	0.376 ³
Català	75 (41.0)	25 (36.8)	
Castellà i català	9 (4.9)	1 (1.5)	

¹ Prova de la U de Mann-Whitney; ² Prova de la χ^2 ; ³ Prova exacta de Fisher

Taula 4.2. Característiques del càncer, cronologia dels símptomes i procés assistencial en les dues sèries de pacients.

	Primera sèrie (n=183) N (%)	Segona sèrie (n=68) N (%)	p
Característiques del càncer			
Localització			
Esòfag	20 (10.9)	11 (16.2)	0.626 ¹
Estómac	53 (29.0)	17 (25.0)	
Còlon	60 (32.8)	24 (35.3)	
Recte	50 (27.3)	16 (23.5)	
Estadi tumoral ²			
Local	65 (35.5)	26 (38.2)	0.032 ³
Regional	84 (45.9)	22 (32.4)	
Disseminat	34 (18.6)	18 (26.5)	
No consta	0 (0.0)	2 (2.9)	
Intenció del tractament			
Pal·liatiu	75 (41.0)	28 (43.1)	0.768 ¹
Radical	108 (59.0)	37 (56.9)	
Cronologia dels símptomes			
Tipus de primer símptoma ⁴			
Digestius alts	24 (13.1)	11 (16.2)	0.892 ¹
Digestius baixos	55 (30.1)	22 (32.4)	
Síndrome tòxica	39 (21.3)	11 (16.2)	
Dolor abdominal	42 (23.0)	15 (22.1)	
Altres	23 (12.6)	9 (13.2)	
No consta	0 (0.0)	0 (0.0)	
Nombre total de símptomes			
Mitjana (DE)	4.7 (2.0)	3.0 (1.4)	< 0.05 ⁵
Mediana	5.0	3.0	
1 - 3	48 (26.2)	41 (60.3)	< 0.05 ¹
≥ 4	135 (73.8)	27 (39.7)	
Importància donada al 1er símptoma			
Cap importància	81 (44.3)	40 (60.6)	0.181 ³
Malaltia prèvia	38 (20.8)	10 (15.2)	
Malaltia nova poc import.	43 (23.5)	11 (16.7)	
Malaltia nova greu	21 (11.5)	5 (7.6)	
Interval 1r Síntoma–Diagnòstic (mesos)			
Mediana	4.2	3.7	0.689 ³
Rang Interquartil	4.3	5.9	
Procés assistencial			
Visita al metge per 1er símptoma			
Sí	132 (72.1)	51 (76.1)	0.529 ¹
No	51 (27.9)	16 (23.9)	
Tipus d'ingrés			
Urgències	119 (65.0)	46 (68.7)	0.626 ¹
Programat	64 (35.0)	21 (31.3)	
Diagnòstic de sospita de càncer			
Sí	167 (91.3)	59 (86.8)	0.291 ¹
No	16 (8.7)	9 (13.2)	

¹ Prova de la χ^2 ; ² Quirúrgic, excepte per aquells casos que no van ser intervinguts (estadi clínic); ⁴ Digestius alts: disfàgia, odinofàgia, hematemesi, nàusees, vòmits, melenes; Digestius baixos: rectorràgia, tenesme rectal, estrenyiment, canvi del ritme deposicional, diarrea; Síndrome tòxica: anorèxia, pèrdua de pes, astènia.; ⁵ Prova de la U de Mann-Whitney; ³ Prova exacta de Fisher

4.1.1 Comparació dels pacients entrevistats i no entrevistats

Dels 285 pacients que van complir els criteris d'inclusió, se'n va poder entrevistar 251 (88%). El principal motiu que va impossibilitar l'entrevista va ser la defunció del pacient (en 27 casos, 79%). En 4 casos el pacient (o els familiars) van refusar l'entrevista, en 2 casos el pacient va presentar una limitació (afàsia i desorientació, respectivament) que impossibilitava l'entrevista, i un cas no va ser localitzat. La proporció de pacients no entrevistats va ser similar en les dues sèries de casos (11% en la primera i 14% en la segona, $p=0.66$).

La taula 4.3 recull la distribució dels pacients entrevistats i no entrevistats respecte a les principals variables sociodemogràfiques i del càncer. La distribució per sexes va ser similar en els pacients entrevistats i els no entrevistats, però aquests van presentar una edat mitjana superior ($p<0.05$). No van existir diferències respecte a altres variables sociodemogràfiques (estat civil, nivell d'estudis, classe ocupacional). Tampoc s'ha observat diferències respecte a la localització tumoral, tot i que la localització gàstrica va ser la més freqüent entre els pacients no entrevistats (35%) mentre que entre els entrevistats va ser més prevalent el càncer de còlon (33%). La distribució dels pacients segons l'extensió tumoral va diferir lleugerament entre els pacients entrevistats i no entrevistats, presentant aquests una menor disseminació de les neoplàsies (taula 4.3). Aquestes diferències, però, no van ser estadísticament significatives. En el 67% dels pacients no entrevistats la intenció del tractament va ser pal·liatiu (vs. el 45% en els entrevistats, $p<0.05$). De manera similar als pacients entrevistats, els pacients no entrevistats van ingressar a l'hospital principalment a través del servei d'urgències, però en proporció molt superior (85% vs. 66%, $p<0.05$). No es van observar diferències respecte a altres variables com ara el diagnòstic de sospita a l'ingrés o la proporció de diagnòstics de certesa amb base histològica.

Taula 4.3. Principals característiques sociodemogràfiques i del càncer en els pacients entrevistats i no entrevistats.

	Pacients entrevistats	Pacients no- entrevistats	p
	N (%)	N (%)	
Total	251	34	
Edat (anys)			
Mitjana (DE)	67.8 (11.9)	72.1 (9.5)	< 0.05 ¹
Sexe			
Homes	157 (62.5)	21 (61.8)	
Dones	94 (37.5)	13 (38.2)	0.929 ²
Localització			
Esòfag	31 (12.3)	5 (14.7)	
Estómac	70 (27.9)	12 (35.3)	
Còlon	84 (33.5)	9 (26.5)	
Recte	66 (26.3)	8 (23.5)	0.732 ³
Estadi ⁴			
Local	91 (36.3)	17 (50.0)	
Regional	106 (42.2)	7 (20.6)	
Disseminat	52 (20.7)	9 (26.4)	
No consta	2 (0.8)	1 (3.0)	0.045 ³
Intenció del tractament			
Radical	145 (58.5)	11 (33.3)	
Pal·liatiu	103 (41.5)	22 (66.7)	0.038 ²
Tipus d'ingrés			
Urgències	165 (66.0)	29 (85.3)	
Programat	85 (34.0)	5 (14.7)	0.029 ³

¹ Prova de la U de Mann-Whitney

² Prova de la χ^2

³ Prova exacta de Fisher

⁴ Quirúrgic, excepte per aquells casos que no van ser intervinguts (estadi clínic)

4.1.2 Descripció dels pacients entrevistats

4.1.2.1 Característiques de les entrevistes

La durada mitjana de l'entrevista va ser de 22.7 minuts (DE: 7.7), i la mediana de 20 minuts. L'entrevista que es va estendre per més temps va arribar fins als 50 minuts, mentre que l'entrevista més curta va ser de 9 minuts. Pràcticament tots els pacients van ser entrevistats durant l'ingrés hospitalari (93%), la resta immediatament després de l'alta durant alguna visita a les consultes externes del mateix hospital o en el domicili. Més de

la meitat de les entrevistes (56%) es van realitzar en castellà, el 40% en català i en 10 casos (4%) en tots dos idiomes.

4.1.2.2 Característiques sociodemogràfiques i antecedents personals

L'edat mitjana dels 183 pacients entrevistats va ser de 68 anys, lleugerament superior entre les dones (taula 4.4). Els pacients amb càncer esofàgic van presentar una edat mitjana de 59 anys, inferior a la dels pacients amb càncer d'estómac, còlon i recte (71, 70.5 i 71 anys, respectivament) ($p < 0.05$). Gairebé dos terços dels pacients eren casats (entre les dones la categoria "altres" va ser majoritària degut a que moltes eren vídues) (taula 4.4), sense diferències segons la localització tumoral. El nivell d'estudis va ser baix (sols un 17% dels pacients tenien estudis de batxillerat o superiors), fet més accentuat entre les dones (5.3%). Per localitzacions cal destacar que, tot i que la diferència no va ser estadísticament significativa, els pacients afectes de càncer d'esòfag van presentar un nivell d'instrucció lleugerament superior (80.7% tenien estudis primaris o superiors vs. el 64.5% del conjunt de pacients; $p = 0.06$). De manera similar, el pacients van pertanyer majoritàriament a les classes socials baixes (classes IV i V), amb una proporció lleugerament superior en les dones (83% vs. 75% els homes; $p = 0.047$) i sense que tampoc existissin diferències notables segons localitzacions tumorals.

La situació laboral del 68% del conjunt de pacients va ser la jubilació, si bé la proporció entre els pacients amb càncer d'esòfag va ser notablement inferior (38%; $p = 0.02$), a causa de l'edat més jove d'aquest grup de pacients. Vuitanta pacients (32%) van declarar tenir algun familiar en primer grau que hagués patit un càncer, proporció que es va mantenir segons el sexe del pacient o la localització neoplàsica. Tan sols un 15.5% dels pacients no va presentar cap antecedent patològic, mentre que més del 25% va presentar tres o més. Aquestes proporcions van variar lleugerament segons la localització del càncer (per exemple, la proporció de pacients amb càncer d'esòfag sense antecedents patològics era del 35%) ($p = 0.07$).

Taula 4.4. Característiques sociodemogràfiques i antecedents personals dels pacients entrevistats.

	Homes	Dones	Total	
	N (%)	N (%)	N (%)	p
Nº de casos	157 (62.5)	94 (37.5)	251 (100)	
Edat (anys)				
Mitjana (DE)	66.4 (11.1)	70.2 (12.9)	67.8 (12.0)	0.004 ¹
Mediana	68.0	74.0	69.0	
Mín - Màx	33 - 87	29 - 91	29 - 91	
Estat civil				
Casats	117 (74.5)	31 (33.0)	148 (59.0)	< 0.01 ²
Altres	40 (25.5)	63 (67.0)	103 (41.0)	
Estudis				
Univ/Batx/FP	38 (24.2)	5 (5.3)	43 (17.1)	< 0.01 ²
Primària	79 (50.3)	40 (42.6)	119 (47.4)	
Llegir/escriure	26 (16.6)	26 (27.7)	52 (20.7)	
Analfabets	14 (8.9)	23 (24.5)	37 (14.7)	
Classe social				
I - II	11 (7.0)	5 (5.3)	16 (6.4)	0.047 ²
III	24 (15.3)	5 (5.3)	29 (11.6)	
IV - V	118 (75.2)	78 (83.0)	196 (78.1)	
VI	4 (2.5)	6 (6.4)	10 (4.0)	
Situació laboral				
Actiu	30 (19.1)	8 (8.5)	38 (15.1)	0.001 ²
Jubilat	111 (70.7)	61 (64.9)	172 (68.5)	
Altres	16 (10.2)	25 (26.6)	41 (16.4)	
Antecedents familiars de càncer				
No	108 (68.8)	63 (67.0)	171 (68.1)	0.771 ²
Sí	49 (31.2)	31 (33.0)	80 (31.9)	
Antecedents patològics				
0	30 (19.1)	9 (9.6)	39 (15.5)	0.221 ²
1	46 (29.3)	34 (36.2)	80 (31.9)	
2	36 (22.9)	23 (24.5)	59 (23.5)	
≥ 3	45 (28.7)	28 (29.8)	73 (29.1)	
Hàbit tabàquic				
No fumadors	19 (12.1)	87 (92.6)	106 (42.2)	<0.01 ^{2,4}
Fumadors	78 (49.7)	6 (6.4)	84 (33.5)	
Ex-fumadors	60 (38.2)	1 (1.1)	61 (24.3)	

¹ Prova de la U de Mann-Whitney

² Prova de la χ^2

³ Prova exacta de Fisher

⁴ No fumadors vs. Fumadors+Ex-fumadors

4.1.2.3 Característiques del tumor

En el conjunt de pacients la localització més freqüent va ser el còlon (33.5%), seguida de l'estómac (28%), el recte (26%) i l'esòfag (12%). L'únic cas de neoplàsia duodenal (una dona de 79 anys) ha estat inclòs amb les neoplàsies gàstriques. Segons el sexe dels pacients, la localització més freqüent va ser l'estómac entre els homes (32%) mentre que entre les dones va ser més freqüent el càncer de còlon (45%). Tan sols 3 dones van presentar una neoplàsia esofàgica (taula 4.5). Una mica més d'un terç dels pacients va presentar la malaltia en estadi local, el 42% en estadi regional i en el 21% la malaltia va estar disseminada, sense que existeixin diferències segons el sexe dels pacients ($p=0.846$). Els pacients amb neoplàsia gàstrica van presentar un patró de disseminació diferent a les tres altres localitzacions: tan sols en el 20% la malaltia va estar localitzada, i un 28% la van tenir disseminada ($p=0.037$).

Del conjunt de pacients, en 21 (8.4%) no es va poder realitzar un diagnòstic anatomopatològic. El tipus histològic més freqüent en totes les localitzacions va ser l'adenocarcinoma (80.4%) excepte en les neoplàsies esofàgiques, que van mostrar totes carcinoma escamós. Dels pacients en que constava el grau de diferenciació (93% dels 228 amb confirmació anatomopatològica), aquest va ser moderadament diferenciat en el 68%, tot i que es van apreciar petites diferències segons la localització (la proporció de mal diferenciats és del 22% i 30% en esòfag i estómac, respectivament; $p<0.05$).

Com recull la taula 4.5, la intenció del tractament va ser radical en el 58% dels pacients, sense diferències segons el sexe. La proporció de tractament amb intenció radical va ser més gran en els càncers de còlon i recte (66 i 69%, respectivament), invertint-se els termes pel que fa al càncer d'esòfag (intenció pal·liativa en el 60% dels casos) ($p<0.05$).

4.1.2.4 Cronologia dels símptomes

El símptoma referit amb més freqüència com a primera manifestació de la malaltia va ser el dolor abdominal, en el 23% dels casos, seguit de la rectoràgia (19%), "altres símptomes" (10%) i anorèxia (10%). Altra simptomatologia va presentar una freqüència menor, per la qual cosa la seva agrupació és d'utilitat (taula 4.6).

Taula 4.5. Característiques del càncer i del primer tractament.

	Homes		Dones		Total		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Nº de casos	157	(62.5)	94	(37.5)	251	(100)	
Localització							
Esòfag	28	(17.8)	3	(3.2)	31	(12.4)	
Estómac ¹	50	(31.8)	20	(21.3)	70	(27.9)	
Còlon	42	(26.8)	42	(44.7)	84	(33.5)	
Recte	37	(23.6)	29	(30.9)	66	(26.3)	<0.01 ²
Estadi tumoral ³							
Local	55	(35.0)	36	(38.3)	91	(36.3)	
Regional	66	(42.0)	40	(42.6)	106	(42.2)	
Disseminat	35	(22.3)	17	(18.1)	52	(20.7)	0.846 ²
Tipus histològic							
Sense confirmació	9	(5.1)	14	(14.1)	23	(8.4)	
Adenocarcinoma	113	(72.0)	72	(78.2)	185	(74.3)	
Carcinoma escamòs	29	(18.5)	6	(6.5)	35	(14.1)	
Altres	7	(4.5)	1	(1.1)	8	(3.2)	0.003 ²
Grau de diferenciació							
Ben diferenciat	13	(8.7)	15	(19.0)	28	(12.3)	
Moderadament dif.	100	(67.1)	56	(70.9)	156	(68.4)	
Mal diferenciat	23	(15.4)	5	(6.3)	28	(12.3)	
No consta	13	(8.7)	3	(3.8)	16	(7.0)	0.020 ²
Intenció del tractament							
Pal·liatiu	61	(41.3)	39	(41.9)	103	(41.5)	
Radical	91	(58.7)	54	(58.1)	145	(58.5)	0.920 ²
Tipus de tractament							
Sols cirurgia	121	(77.5)	78	(83.9)	199	(79.9)	
Radiot/Quimiot/Cir	16	(10.3)	1	(1.1)	17	(6.8)	
Simptomàtic	19	(12.2)	14	(15.1)	33	(13.3)	0.020 ²

¹ Inclou l'únic cas de neoplàsia duodenal

² Prova de la χ^2

³ Quirúrgic, excepte per aquells casos que no van ser intervinguts (estadi clínic)

Segons aquesta agrupació de símptomes segons la seva naturalesa, els símptomes digestius baixos van ser els més freqüents (31%), seguit del ja anomenat dolor abdominal (que constitueix un grup *per se*) (23%) i la síndrome tòxica o constitucional (astènia, anorèxia, pèrdua de pes) (20%). Tant en els homes com en les dones van ser més freqüents els símptomes digestius baixos, però és destacable que en el 20% d'aquells el primer símptoma va tenir una naturalesa alta (disfàgia, odinofàgia, hematemesi, nàusees, vòmits o melenes) mentre sols un 3% de les dones van presentar algun d'aquests símptomes ($p < 0.01$). Aquestes diferències poden ser atribuïdes a la diferent distribució per sexes de la neoplàsia, com hem comentat anteriorment (apartat 4.1.2.3). Així, el 58%

dels pacients amb neoplàsia esofàgica (majoritàriament homes) van presentar com a primer símptoma la disfàgia, entre els pacients amb càncer de còlon va ser més freqüent el dolor abdominal (28%) i la rectoràgia (20%), entre els pacients amb càncer de recte ho va ser la rectoràgia (45%) i en els pacients amb càncer gàstric el dolor abdominal (32%).

La distribució de l'aparició dels símptomes fins a la primera visita mèdica i fins el primer mes (després d'aparegut el primer símptoma) es mostra també a la taula 4.6. En tots dos casos la distribució va ser similar, amb una mediana de 2 símptomes i sense que s'observessin diferències entre sexes o per localitzacions tumorals. La mediana de símptomes fins el moment de l'entrevista va ser més gran (4 símptomes) que en els intervals anteriors (com era d'esperar en considerar un interval de temps d'aparició més llarg), sense que s'apreciessin tampoc diferències segons el sexe o la localització de la neoplàsia.

La mediana del temps d'aparició de tots els símptomes va ser de 61 dies i en el 25% dels pacients tots els símptomes van aparèixer en més de 150 dies. En el 31.1% dels pacients tots els símptomes es van manifestar en un setmana, un 10.3% més van presentar tota la simptomatologia durant el primer mes (percentatge acumulat 41.4%), fins els 3 mesos un 22.3% més (percentatge acumulat 63.7%) i en més de 3 mesos el 36.3% restant. Dels 227 pacients amb més d'un símptoma, 36 (16%) van presentar tota la simptomatologia de manera simultània. En el conjunt de pacients, el temps d'aparició (mediana) del segon símptoma va ser de 0 dies, és a dir, en la majoria dels casos va ser molt proper al primer símptoma. El temps d'aparició (mediana) dels símptomes succesius va ser de 29 dies (3r símptoma, 191 pacients), 50 dies (4t símptoma, 159 pacients), 61 dies (5è símptoma, 102 pacients), 91 dies (6è símptoma, 70 pacients) i 121 dies (7è símptoma, 32 pacients). La figura 4.1 mostra, per a una mostra de 53 pacients escollits a l'atzar, el temps d'aparició de cada símptoma.

Per localitzacions, la mediana d'aparició de tots els símptomes va ser de 48 dies en els pacients amb càncer d'esòfag, 61 dies en els pacients amb càncer d'estómac i en els pacients amb càncer de còlon, i 56 dies en els pacients amb càncer de recte. Les diferències entre les quatre localitzacions tumorals no van ser estadísticament significatives.

Taula 4.6. Primers símptomes i cronologia de la seva aparició.

	Homes		Dones		Total		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Nº de casos	157	(62.5)	94	(37.5)	251	(100)	
Primer símptoma mèdic							
Disfàgia	17	(10.8)	2	(2.1)	19	(7.6)	
Odinofàgia	4	(2.5)	--		4	(1.6)	
Hematemesi	3	(1.9)	--		3	(1.2)	
Nàusees	4	(2.5)	--		4	(1.6)	
Vòmits	2	(1.3)	1	(1.1)	3	(1.2)	
Dolor abdominal	33	(21.0)	24	(25.5)	57	(22.7)	
Melenes	2	(1.3)	--		2	(0.8)	
Rectorràgia	27	(17.2)	20	(21.3)	47	(18.7)	
Estrenyiment	7	(4.5)	4	(4.3)	11	(4.4)	
Canvi ritme depos.	3	(1.9)	3	(3.2)	6	(2.4)	
Diàrea	7	(4.5)	1	(1.1)	8	(3.2)	
Tenesme	2	(1.3)	3	(3.2)	5	(2.0)	
Anorèxia	10	(6.4)	14	(14.9)	24	(9.6)	
Pèrdua de pes	6	(3.8)	5	(6.4)	11	(4.4)	
Astènia	9	(5.7)	6	(6.4)	15	(6.0)	
Altres símptomes	18	(11.5)	8	(8.5)	26	(10.4)	
Altres dolors	3	(1.9)	3	(3.2)	6	(2.4)	
Agrupació del primer símptoma ¹							
S. Digestius alts	32	(20.4)	3	(3.2)	35	(13.9)	
S. Digestius baixos	46	(29.3)	31	(33.0)	77	(30.7)	
Síndrome tòxica	25	(15.9)	25	(26.6)	50	(19.9)	
Dolor abdominal	33	(21.0)	24	(25.5)	57	(22.7)	
Altres símpt/dolors	21	(13.4)	11	(11.7)	32	(12.7)	<0.01 ²
Símptomes fins a la primera visita							
1 símptoma	55	(35.0)	34	(36.2)	89	(35.5)	
2 símptomes	39	(24.8)	18	(19.1)	57	(22.7)	
3 símptomes	18	(11.5)	16	(17.0)	34	(13.5)	
4 símptomes	21	(13.4)	13	(13.8)	34	(13.5)	
5 símptomes	17	(10.8)	7	(7.4)	24	(8.9)	
6 símptomes	3	(1.9)	5	(5.3)	8	(3.2)	
≥ 7 símptomes	4	(2.5)	1	(1.1)	5	(2.0)	
Media (DE)	2.6	(1.8)	2.6	(1.6)	2.6	(1.7)	
Mediana	2.0		2.0		2.0		0.943 ³

/Continua...

Taula 4.6. Continuació.

	Homes		Dones		Total		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Síntomes fins el primer mes							
1 símptoma	53	(33.8)	29	(30.9)	82	(32.7)	
2 símptomes	39	(24.8)	21	(22.3)	60	(23.9)	
3 símptomes	23	(14.6)	17	(18.1)	40	(15.9)	
4 símptomes	17	(10.8)	14	(14.9)	31	(12.4)	
5 símptomes	14	(8.9)	6	(6.4)	20	(8.0)	
6 símptomes	6	(3.8)	6	(6.4)	12	(4.8)	
≥ 7 símptomes	5	(2.4)	1	(1.1)	6	(2.4)	
Mitjana (DE)	2.7	(1.8)	2.7	(1.6)	2.7	(1.7)	0.604 ³
Mediana	2.0		2.0		2.0		
Cronologia d'aparició de tots els símptomes							
Fins 1 setmana	53	(33.8)	25	(26.6)	78	(31.1)	
Fins 1 mes	14	(8.9)	12	(12.8)	26	(10.3)	
Fins 2 mesos	22	(14.0)	9	(9.6)	31	(12.3)	
Fins 3 mesos	16	(10.2)	9	(9.6)	25	(10.0)	
> 3 mesos	52	(33.1)	39	(41.5)	91	(36.3)	0.418 ²
Mitjana (DE)	108.1	(151.8)	142.1	(213.8)	120.9	(177.9)	0.256 ³
Mediana	53.0		68.0		61.0		
Velocitat d'aparició dels símptomes (símtomes/mes)							
Mitjana (DE)	2.4	(6.6)	1.7	(3.8)	2.2	(5.7)	0.198 ³
Mediana	1.07		0.96		1.02		

¹ S. digestius alts: disfàgia, odinofàgia, hematemesi, nàusees, vòmits, melenes; S. digestius baixos: rectoràgia, tenesme, estrenyiment, canvi ritme deposicional, diarrea; Síndrome tòxica: anorèxia, astènia, pèrdua de pes

² Prova de la χ^2

³ Prova de la U de Mann-Whitney

La velocitat mediana d'aparició dels símptomes (calculada com el quocient entre el nombre de símptomes fins el diagnòstic i l'interval entre el primer símptoma i el diagnòstic) va ser 1.02 símptomes/mes (símt/mes), sense diferències segons el sexe (homes: 1.07 símt/mes; dones: 0.96 símt/mes; $p=0.198$), localitzacions tumorals (esòfag: 0.85 símt/mes; estómac: 1.07 símt/mes; còlon: 1.03 símt/mes; recte: 0.90 símt/mes; $p=0.404$), però sí segons l'estadi tumoral (local: 0.78 símt/mes; regional: 1.14 símt/mes; disseminat: 1.20 símt/mes; $p<0.01$), la via d'ingrés a l'hospital (urgències: 1.13 símt/mes; programat: 0.75 símt/mes; $p<0.01$), el nombre de símptomes (1 símptoma: 0.33 símt/mes; 2-3 símt: 0.74 símt/mes; ≥ 4 símptomes: 1.20 símt/mes; $p<0.01$) i la durada del retard diagnòstic: la velocitat d'aparició dels símptomes va ser de 2.64 símt/mes quan l'ISD va ser fins a 2.5 mesos, 1.04 símt/mes en els pacients amb ISD entre 2.5 i 6 mesos, 0.45 símt/mes en els pacients amb ISD

entre 6 i 12 mesos, i de 0.24 símpt/mes quan l'ISD va ser més gran de 12 mesos ($p<0.001$).

4.1.2.5 Característiques del procés assistencial fins a l'ingrés

El 32% dels pacients entrevistats va pensar que el primer símptoma podia atribuir-se a una nova malaltia, mentre que tan sols un 20% el van atribuir a una malaltia anterior i pràcticament el 50% va pensar que no tenia cap importància. La proporció de pacients que va pensar que la simptomatologia podia correspondre a una nova malaltia va ser major entre aquells amb càncer de recte (45%) que en les altres localitzacions (35% càncer d'esòfag, 26% càncer d'estómac i còlon; $p=0.021$). Un 73% dels pacients va anar al metge a causa d'aquest primer símptoma. Tot i que 121 pacients no van donar importància al primer símptoma, el 63% va anar al metge a causa d'aquest mateix símptoma. D'entre els 80 pacients que van declarar que aquest símptoma podia tractar-se d'una nova malaltia, 7 (9%) no van anar al metge per aquest símptoma sinó per un altre ($p<0.001$) (taula 4.8). Altres variables que es van relacionar amb anar al metge pel primer símptoma van ser el tipus de símptoma (per exemple, 36% dels pacients que no van anar al metge pel primer símptoma van presentar com a primer símptoma astènia, anorèxia o pèrdua de pes, mentre que aquesta proporció tan sols va ser del 14% entre aquells que sí anaren, $p<0.01$), i el nombre de símptomes fins a la primera visita (mentre que el 41% dels pacients que van anar al metge pel primer símptoma només van tenir un símptoma fins a la visita, aquest percentatge va ser tan sols el 18% dels pacients que no van anar al metge pel primer símptoma, $p<0.01$) (taula 4.8), sense que es possesin de manifest diferències destacables segons la localització del càncer i la resta de variables analitzades. Aproximadament, la meitat dels pacients van anar al metge per iniciativa pròpia; en el 84% dels casos van consultar un metge generalista i tan sols un 26% d'aquestes "primera visites" es van realitzar en serveis d'urgències (taula 4.7), sense que hi haguessin diferències segons el sexe dels pacients o el tipus de càncer.

En aquesta primera visita, el metge va explorar el pacient, a més a més d'interrogar-lo per la malaltia, en un 68% dels casos, practicant només l'anamnesi en el 32% dels pacients. Entre els homes la proporció d'anamnesi i exploració (que inclou el tacte rectal) va arribar al 73%, considerablement superior a les dones (60%; $p=0.026$).

Per localitzacions, còlon i recte van presentar les proporcions més elevades (33 i 39%, respectivament) de pacients tan sols interrogats durant la primera visita ($p=0.282$). En aquesta visita, el metge va prescriure algun medicament en la meitat dels casos i, també aproximadament en el 50% d'ocasions, el pacient va ser derivat (a un altre metge de capçalera, especialista, servei d'urgències o hospital) (taula 4.7). La durada mitjana de la primera visita va ser de 15 minuts (mediana: 10 minuts) sense apreciar-se diferències per sexes o tipus de neoplàsia. La satisfacció amb aquesta visita va ser qualificada de bona o molt bona pel 80% dels pacients.

Després de la primera visita, el 49% dels pacients entrevistats no van ser visitats pel mateix metge (sense diferències per sexe o localització neoplàsica) i el 28% només van ser visitats per aquest primer metge. Vuitanta dos pacients (33%) van consultar dos metges, 58 pacients (23%) un total de tres metges diferents i 40 (16%) pacients van ser visitats per quatre o més metges. Com en els casos anteriors, no hi ha diferències segons el sexe o la localització tumoral.

L'ingrés en l'hospital es va produir preferentment a través del servei d'urgències (65%), tant per les dones com pels homes. Segons la localització, cal assenyalar que els pacients amb neoplàsia de recte van ingressar en major proporció de forma programada (46%) respecte als pacients amb neoplàsia d'esòfag (32%), estómac (30%) o còlon (32%) ($p=0.186$). Altres variables que es van relacionar amb la via d'ingrés a l'hospital (taula 4.9) van ser el tipus de primer símptoma ($p<0.01$), el nombre de metges visitats ($p=0.015$), el tipus de metge que va fer la primera visita ($p<0.01$), el fet que el pacient anés al metge a causa del primer símptoma ($p<0.01$) i el diagnòstic de sospita de càncer, com es detalla una mica més endavant. L'ingrés va ser iniciativa de personal sanitari (el metge que va fer la primera visita, altre metge o infermera) en el 76% d'ocasions i tan sols el 10% dels pacients va ingressar per iniciativa pròpia (taula 4.7). El diagnòstic de sospita atorgat a l'ingrés va ser de neoplàsia digestiva en el 59% dels pacients, percentatge que va ser major (72%) entre els pacients diagnosticats posteriorment amb certesa de neoplàsia de recte (que eren els que ingressaven amb major proporció de manera programada).

Taula 4.7. Variables relacionades amb el procés assistencial (1ª visita al metge i ingrès).

	Homes		Dones		Total		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Nº de casos	157	(62.5)	94	(37.5)	251	(100)	
Importància del pacient al primer símptoma							
Sense importància	71	(45.5)	50	(53.8)	121	(48.6)	0.083 ¹
Malaltia anterior	27	(17.3)	21	(22.6)	48	(19.3)	
Nova malaltia	58	(37.2)	22	(23.7)	80	(32.1)	
Visita al metge a causa del primer símptoma							
Sí	114	(72.6)	69	(74.2)	183	(73.2)	0.784 ¹
No	43	(27.4)	24	(25.8)	67	(26.8)	
Iniciativa de la visita al metge							
Pròpia del pacient	84	(53.5)	44	(47.3)	128	(51.2)	0.348 ¹
D'una altra persona	73	(46.5)	49	(52.7)	122	(48.8)	
Tipus de metge visitat							
General	135	(86.0)	76	(81.7)	211	(84.4)	0.368 ¹
Especialista	22	(14.0)	17	(18.3)	39	(15.6)	
Lloc de la visita							
Ambulatori	112	(71.3)	74	(79.6)	186	(74.4)	0.149 ¹
Urgències	45	(28.7)	19	(20.4)	64	(25.6)	
Accions del metge							
Anamnesi	41	(26.6)	37	(40.2)	78	(31.7)	0.026 ¹
Anamn.+exploració	113	(73.4)	55	(59.8)	168	(68.3)	
Prescripció							
Sí	75	(48.1)	43	(46.7)	118	(47.6)	0.838 ¹
No	81	(51.9)	49	(53.3)	130	(52.4)	
Derivació pel 1r metge							
Capçalera	8	(5.1)	5	(5.3)	13	(5.2)	0.994 ¹
Especialista	45	(28.8)	28	(29.8)	73	(29.2)	
Urgències	16	(10.3)	8	(8.5)	24	(9.6)	
Hospital/altres	7	(4.5)	4	(4.3)	11	(4.4)	
No derivat	80	(51.3)	49	(52.1)	129	(51.6)	
Satisfacció amb la visita	29	(18.6)	20	(22.0)	49	(19.8)	
Poc/molt poc satisfet	67	(42.9)	41	(45.1)	108	(43.7)	0.648 ¹
Satisfet	60	(38.5)	30	(33.0)	90	(36.4)	
Molt satisfet							
Nombre de visites al mateix metge ²							
Cap altra visita	76	(48.4)	46	(50.0)	122	(49.0)	0.981 ¹
1	44	(28.0)	25	(27.2)	69	(27.7)	
2	15	(9.6)	9	(9.8)	24	(9.6)	
3	7	(4.5)	5	(5.4)	12	(4.8)	
4 o més	15	(9.6)	7	(7.6)	22	(8.8)	
Nombre de metges vistos fins l'ingrés							
Només el primer	45	(28.7)	24	(26.1)	69	(27.7)	0.802 ¹
1 més	51	(32.5)	31	(33.7)	82	(32.9)	
2 més	34	(21.7)	24	(26.1)	58	(23.3)	
3 més	27	(17.2)	13	(14.1)	40	(16.1)	
Via d'ingrés							
Urgències	101	(64.3)	60	(65.9)	161	(64.9)	0.798 ¹
Programat	56	(35.7)	31	(34.1)	87	(35.1)	

/Continua...

Taula 4.7. /Continuació...

	Homes		Dones		Total		p
	N	(%)	N	(%)	N	(%)	
Iniciativa de l'ingrés							
Pròpia	18	(11.5)	8	(8.7)	26	(10.5)	0.381 ¹
Familiar o amic	19	(12.2)	14	(15.2)	33	(13.3)	
Metge 1 ^a visita	35	(22.4)	28	(30.4)	63	(25.4)	
Altres metge/inferm.	84	(53.9)	42	(45.7)	126	(50.8)	
Diagnòstic d'ingrés							
Neoplàsia digestiva	98	(62.4)	50	(53.2)	148	(59.0)	0.072 ³
Altra neoplàsia	1	(0.6)	2	(2.1)	3	(1.2)	
Altres (no neoplàsia)	29	(18.5)	13	(13.8)	42	(16.7)	
Inespecífic	29	(18.5)	29	(30.9)	58	(23.1)	

¹ Prova de la χ^2

² Excloent la primera visita

³ Prova exacta de Fisher

Taula 4.8. Variables relacionades amb el fet que el pacient anés al metge a causa del primer símptoma mèdic.

	Va anar al metge pel primer símptoma?			p
	Sí (%)	No (%)	Total (%)	
Tipus de primer símptoma (agrupats)				
S. digestius alts	28 (15.3)	7 (10.4)	35 (14.0)	<0.01 ¹
S. digestius baixos	56 (30.6)	21 (31.3)	77 (30.8)	
Dolor abdominal	25 (13.7)	24 (35.8)	49 (19.6)	
Síndrome tòxica	50 (27.3)	7 (10.4)	57 (22.8)	
Altres	24 (13.1)	8 (11.9)	32 (12.8)	
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita				
1 símptoma	76 (41.5)	12 (17.9)	88 (35.2)	<0.01 ¹
2-3 símptomes	64 (35.0)	27 (40.3)	91 (36.4)	
≥ 4 símptomes	43 (23.5)	28 (41.8)	71 (28.4)	
Importància donada al primer símptoma				
Cap importància	76 (41.8)	45 (67.2)	121 (48.6)	<0.01 ¹
Malaltia anterior	33 (18.1)	15 (22.4)	48 (19.3)	
Nova malaltia	73 (40.1)	7 (10.4)	80 (32.1)	<0.01 ²

¹ Prova de la χ^2

² Prova de la χ^2 de tendència

Taula 4.9. Variables relacionades amb la via per la qual va ingressar el pacient a l'hospital.

	Via d'ingrés a l'hospital			p
	Programat N (%)	Urgències N (%)	Total N (%)	
Tipus de primer símptomes (agrupats)				
S. digestius alts	7 (8.0)	28 (17.4)	35 (14.1)	<0.01 ¹
S. digestius baixos	38 (43.7)	39 (24.2)	77 (31.0)	
Dolor abdominal	8 (9.2)	40 (24.8)	48 (19.4)	
Síndrome tòxica	24 (27.6)	33 (20.5)	57 (23.0)	
Altres	10 (11.5)	21 (13.0)	31 (12.5)	
Visita al metge a causa del primer símptoma				
Sí	75 (86.2)	106 (65.8)	181 (73.0)	<0.01 ¹
No	12 (13.8)	55 (34.2)	67 (27.0)	
Tipus de metge visitat				
General	65 (74.7)	144 (89.4)	209 (84.3)	<0.01 ¹
Especialista	22 (25.3)	17 (10.6)	39 (15.7)	
Nombre de metges vistos fins l'ingrés²				
Només el primer	15 (17.2)	53 (32.9)	68 (27.4)	0.015 ¹
1 més	27 (31.0)	55 (34.2)	82 (33.1)	
2 més	26 (29.9)	32 (19.9)	58 (23.4)	
3 més	19 (21.8)	21 (13.0)	40 (16.1)	
Diagnòstic d'ingrés				
Neoplàsia	75 (86.2)	74 (46.0)	151 (60.1)	<0.01 ¹
No neoplàsia	7 (8.8)	35 (21.7)	42 (16.7)	
Inespecífic	5 (5.8)	52 (32.2)	58 (23.1)	

¹ Prova exacta de Fisher

² Excloent la primera visita

Un 23% dels pacients van ingressar amb diagnòstics inespecífics (per exemple "estudi anèmia", "dolor abdominal", etc). La relació entre aquest diagnòstic i la via d'ingrés es detalla a la taula 4.9. Mentre que en el 86% dels pacients que van ingressar de manera programada el diagnòstic de sospita era el càncer, aquesta proporció va ser considerablement inferior (46%) quan l'ingrés es va produir a través dels servei d'urgències ($p < 0.001$).

4.1.2.6 Interval·s de retard diagnòstic

En el conjunt de pacients, l'interval entre el primer símptoma i el diagnòstic de certesa de la malaltia (ISD) va presentar una mitjana de 182 dies (mediana de 122 dies). Aquest interval va ser lleugerament menor entre els homes (mitjana: 166 dies, mediana: 115 dies) que entre les dones (mitjana: 207 dies, mediana: 134 dies) ($p=0.133$). Com es pot observar en la taula 4.10, tan sols un 10% dels pacients va presentar un ISD de més d'un any, i en un 30% no va superar els dos mesos i mig. Per localitzacions tumorals (taula 4.10), còlon i esòfag presentaren un ISD lleugerament superior (132 i 129 dies de mediana, respectivament) al dels pacients amb càncer de recte (122 dies) o estòmac (109 dies), diferències estadísticament no significatives ($p=0.856$).

L'interval entre el primer símptoma i la primera visita al metge (ISV) va ser de 84.5 dies com a mitjana (mediana 28 dies), sense diferències apreciables entre homes (mediana 21 dies) i dones (mediana 30 dies) o localitzacions tumorals (medianes: esòfag, 31 dies; estòmac, 21.5 dies; còlon, 27.5 dies; recte, 27 dies). La distribució dels pacients (total i per localitzacions) en quartils aproximats d'ISV es mostra també a la taula 4.10. En un 27% dels pacients l'ISV no va superar els 7 dies, mentre que el valor del quartil superior va ser de tres mesos.

Entre la primera visita i el diagnòstic (IVD) va transcorre un temps mig de 98 dies (mediana 56.5 dies). Aquest interval va ser lleugerament més curt pels homes (mediana 51 dies) que per les dones (mediana 68 dies), sense que aquesta diferència fos estadísticament significativa ($p=0.338$). Els pacients amb càncer d'esòfag van presentar un ISV superior (mediana 72 dies) al de la resta de localitzacions, diferència, però, estadísticament no significatives (taula 4.10). El primer quartil (aproximat) d'ISV es va situar en 3 setmanes i el superior en 4 mesos.

Taula 4.10. Interval de retard, total i per localitzacions:

<i>Interval Síntoma - Diagnòstic (ISD)</i>						
	Total	Esòfag	Estómac	Còlon	Recte	p ¹
Nº casos	251	31	70	84	66	
(dies)						
Mitjana	181.8	168.9	165.0	193.7	190.6	0.856
Mediana	122.0	129.0	109.0	132.0	122.0	
Mín-Màx	1 - 1087	39 - 525	3 - 1087	1 - 1087	1 - 1052	
Rang IQ	135.0	105.0	131.0	197.0	136.2	
N (%)						
Fins 2.5 mesos	75 (29.9)	6 (19.4)	21 (30.0)	28 (33.3)	20 (30.3)	
2.5 - 6 mesos	101 (40.2)	16 (51.6)	28 (40.0)	29 (34.5)	28 (42.4)	
6 - 12 mesos	50 (19.9)	6 (19.4)	16 (22.9)	19 (22.6)	9 (13.6)	
> 12 mesos	25 (10.0)	3 (9.7)	5 (7.1)	8 (9.5)	9 (13.6)	
<i>Interval Síntoma - Primera Visita (ISV)</i>						
Nº casos	250	31	70	84	65	
(dies)						
Mitjana	84.5	70.9	61.7	103.6	90.8	0.614
Mediana	28.0	31.0	21.5	27.5	27.0	
Mín-Màx	0 - 1076	5 - 366	0 - 559	0 - 1076	0 - 1022	
Rang IQ	86.0	82.0	63.7	111.0	93.5	
N (%)						
Fins 1 setmana	68 (27.2)	5 (16.1)	19 (27.1)	23 (27.4)	21 (32.3)	
1 - 4 setmanes	57 (22.8)	9 (29.0)	17 (24.3)	19 (22.6)	12 (18.5)	
4 setm.-3 mesos	63 (25.2)	9 (29.0)	24 (34.3)	15 (17.9)	15 (23.1)	
> 3 mesos	62 (24.8)	8 (25.8)	10 (14.3)	27 (32.1)	17 (26.2)	
<i>Interval Primera Visita - Diagnòstic (IVD)</i>						
Nº casos	250	31	70	84	65	
(dies)						
Mitjana	97.7	98.0	103.3	89.9	101.8	0.828
Mediana	56.5	72.0	50.5	52.0	60.0	
Mín-Màx	0 - 980	1 - 499	3 - 980	0 - 665	0 - 899	
Rang IQ	94.5	119.0	95.0	89.7	106.0	
N (%)						
Fins 3 setmanes	61 (24.4)	6 (19.4)	15 (21.4)	19 (22.6)	21 (32.3)	
3 setm.-2 mesos	69 (27.6)	8 (25.8)	22 (31.4)	27 (32.1)	12 (18.5)	
2 - 4 mesos	60 (24.0)	8 (25.8)	16 (22.9)	19 (22.6)	17 (26.2)	
> 4 mesos	60 (24.0)	9 (29.0)	17 (22.6)	19 (22.6)	15 (23.1)	

¹ Prova de Kruskal-Wallis

4.2 Durada de l'ISD segons les principals variables de l'estudi

La durada mitjana, mediana i percentatge de pacients amb un ISD menor de 2.5 mesos i més gran d'un any segons les característiques sociodemogràfiques, característiques del càncer, cronologia dels símptomes i variables relacionades amb el procés assistencial es recullen a les taules 4.11 a 4.14.

Els homes van presentar un ISD lleugerament inferior a les dones (diferència entre les medianes de 19 dies), diferència, però, que no va arribar a la significació estadística ($p=0.133$). Igualment, la proporció de dones amb un ISD < 2.5 mesos va ser tan sols del 9%, notablement inferior al 32% dels homes en aquesta categoria. No es van apreciar grans diferències segons l'edat dels pacients o el nivell d'estudis o la classe social, si bé els pacients amb un major nivell sociocultural (amb estudis superiors a la primària o en les classes I i II) van presentar un ISD lleugerament inferior ($p>0.05$), sense que s'objectivi tampoc una tendència lineal. Els pacients amb antecedents de càncer en algun familiar de primer grau van presentar un ISD (mediana 114 dies) inferior als pacients sense història familiar de càncer (mediana 129 dies), diferència que no va arribar a la significació estadística ($p=0.366$). L'ISD no va mostrar grans variacions segons el nombre d'antecedents patològics del pacient (taula 4.11).

Segons les característiques del càncer, a part de la lleugera diferència segons localitzacions citada anteriorment (apartat 4.1.2.6, taula 4.10), cal destacar que els pacients amb la neoplàsia restringida a l'òrgan primari d'origen (estadi local) van presentar un ISD superior als pacients amb la malaltia en estadi regional o disseminat (medianes de 143, 105 i 119 dies, respectivament; $p=0.038$) (taula 4.12). Aquesta diferència, però, va desaparèixer (excepte per l'esòfag, $p=0.045$) quan s'estratificà per localització tumoral (estómac, $p=0.585$; còlon, $p=0.075$; recte, $p=0.242$). Entre els pacients amb càncer d'esòfag, la mediana de l'ISD va ser de 190 dies, 94 dies i 130 dies per a la malaltia en estadi local, regional i disseminat, respectivament. No es van apreciar diferències significatives segons el tipus histològic, el grau de diferenciació o la intenció del tractament.

Taula 4.11. Durada de l'ISD segons les característiques sociodemogràfiques i antecedents personals.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISD <2.5 mesos N (%)	ISD >12 mesos N (%)
Total	251 (100)	181.8	122.0	-	75 (29.9)	25 (10.0)
Sexe						
Homes	157 (62.5)	166.4	115.0	0.133 ¹	50 (31.8)	25 (26.6)
Dones	94 (37.5)	207.5	134.0		14 (8.9)	11 (11.7)
Edat (anys)						
≤ 65	97 (38.6)	185.4	121.0	0.386 ²	31 (32.0)	12 (12.4)
66-75	74 (29.5)	172.9	106.0		25 (33.8)	7 (9.5)
≥ 76	80 (31.9)	185.7	130.0		19 (23.8)	6 (7.5)
Nivell d'estudis						
Univ/Batx/FP	43 (17.1)	169.9	100.0	0.326 ²	18 (41.9)	5 (11.6)
Primària	119 (47.4)	191.0	141.0		30 (25.2)	13 (10.9)
Llegir/escriure	52 (20.7)	183.5	111.0		17 (32.7)	6 (11.5)
Analfabets	37 (14.7)	162.6	130.0		10 (27.0)	1 (2.7)
Classe social						
I - II	16 (6.6)	209.2	94.5	0.734 ²	8 (50.0)	3 (21.1)
III	29 (12.0)	188.1	135.0		8 (27.6)	4 (13.8)
IV - V	196 (81.4)	181.3	125.0		54 (27.6)	18 (9.2)
Situació laboral						
Actiu	38 (15.1)	201.6	127.0	0.216 ²	12 (31.6)	5 (21.1)
Jubilat	172 (68.5)	169.3	115.0		56 (32.6)	15 (8.7)
Altres	41 (16.4)	216.1	141.0		7 (17.1)	5 (12.2)
Ant. familiars de càncer						
No	171 (68.1)	185.3	129.0	0.366 ¹	50 (29.2)	17 (9.9)
Sí	80 (31.9)	174.3	114.5		25 (31.3)	8 (10.0)
Ant. patològics						
0	39 (15.5)	154.0	122.0	0.702 ²	9 (23.1)	2 (5.1)
1	80 (31.9)	213.0	129.5		21 (26.3)	12 (15.0)
2	59 (23.5)	166.3	116.0		21 (35.6)	5 (8.5)
3	73 (29.1)	174.0	122.0		24 (32.9)	6 (8.2)

¹ Prova de la U de Mann-Whitney

² Prova de Kruskal-Wallis

Segons la cronologia dels símptomes, és destacable que els pacients amb un primer símptoma digestiu de naturalesa alta (disfàgia, hematemesi, nàusees, vòmits...) van presentar un menor ISD que els pacients amb altra simptomatologia, diferències, però, que no arribaren a la significació estadística (taula 4.13). Igualment, no s'apreciaren diferències significatives en l'ISD segons el nombre de símptomes fins a la primera visita al metge, però sí segons el temps en que va aparèixer tota la simptomatologia. Així, en els pacients en que tots els símptomes van aparèixer en 1 més, l'ISD va ser de 61 dies, quan tots els símptomes van aparèixer en un màxim de 3 mesos aquest interval va ser de

93 dies i, quan tot el quadre simptomàtic va aparèixer en més de 3 mesos l'ISD va ser de 229 dies ($p < 0.01$). Cap dels pacients en aquest darrer grup va tenir un ISD menor de 2.5 mesos. La mediana de l'ISD va ser menor quant més gran va ser la velocitat d'aparició dels símptomes (VAS): 202 dies quan la VAS va ser menor d'1 símptoma/mes, 110 dies quan va estar entre 1 i 2 símptomes/mes, i 43 dies quan va ser maor de 2 símptomes/mes ($p < 0.01$).

Pel que fa a les variables relacionades amb el procés assistencial (taula 4.14), cal destacar que la mediana de l'ISD va ser menor en aquells pacients que van atribuir el primer símptoma a una malaltia nova, van anar al metge motivats pel primer símptoma, *no* van anar al metge (1^a visita) per iniciativa pròpia, quan en la primera visita no es va prescriure cap medicament, quan els pacients van quedar molt satisfets d'aquesta 1^a visita i quan ingressaren en l'hospital a través del servei d'urgències ($p < 0.05$). Igualment, l'ISD va ser menor quan la iniciativa de l'ingrés va venir del metge que va visitar el malalt per primer cop (mediana 102 dies, $p = 0.013$) i quan només va ser aquest el metge visitat (mediana 102 dies vs. 176 dies quan el pacient va consultar 3 o més metges diferents, $p = 0.010$). L'ISD va ser major quant més visites es van fer al mateix metge (mediana 196 dies, $p = 0.004$). Per a la resta de variables relacionades amb el procés assistencial (taula 4.14) no es van apreciar diferències rellevants ni estadísticament significatives respecte a la durada de l'ISD.

Taula 4.12. Durada de l'ISD segons les característiques del càncer.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISD <2.5 mesos N (%)	ISD >12 mesos N (%)
Total	251 (100)	181.8	122.0	-	75 (29.9)	25 (10.0)
Estadi tumoral						
Local	91 (36.3)	228.6	143.0		23 (25.3)	14 (15.4)
Regional	106 (42.2)	153.7	105.0		34 (32.1)	7 (6.6)
Disseminat	52 (20.7)	159.9	119.5	0.038 ¹	17 (32.7)	4 (7.7)
Tipus histològic						
Sense confirmació	21 (8.4)	171.3	143.0		7 (33.3)	2 (9.5)
Adenocarcinoma	185 (74.3)	180.8	116.0		8 (22.9)	4 (11.4)
Carc. escamós	35 (14.1)	173.5	129.0		57 (30.8)	17 (9.2)
Altres	8 (3.2)	228.4	176.5	0.770 ¹	2 (25.0)	1 (12.5)
Grau de diferenciació						
Ben diferenciat	28 (12.3)	200.6	140.0		9 (32.1)	3 (10.7)
Moderadament dif.	156 (68.4)	181.2	116.0		46 (29.5)	15 (9.6)
Mal diferenciat	28 (12.3)	199.3	141.0	0.720 ¹	6 (21.4)	3 (10.7)
No consta	16 (7.0)	116.6	93.0		6 (37.5)	1 (6.3)
Intenció del tractament						
Pal·liatiu	103 (41.5)	160.6	122.0		28 (27.2)	8 (7.8)
Radical	145 (58.5)	199.5	125.0	0.778 ²	44 (30.3)	17 (11.7)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

² Prova de la U de Mann-Whitney

Taula 4.13. Durada de l'ISD segons els primers símptomes i la seva cronologia.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISD <2.5 mesos N (%)	ISD >12 mesos N (%)
Total	251 (100)	181.8	122.0	-	75 (29.9)	25 (10.0)
Tipus de primer símptomes (agrupats)						
S. digestius alts	35 (14.0)	147.1	107.0		10 (28.6)	3 (8.6)
S. digestius baixos	77 (30.7)	226.1	130.0		23 (29.9)	13 (16.9)
Dolor abdominal	50 (19.9)	150.0	115.0		15 (30.0)	2 (4.0)
Síndrome tòxica	57 (22.7)	191.9	133.0		15 (26.3)	4 (7.0)
Altres	32 (12.7)	143.5	109.0	0.555 ¹	12 (37.5)	3 (9.4)
Nombre de símptomes fins a la 1 ^a visita						
1 símptoma	89 (35.5)	191.3	130.0		29 (32.6)	10 (11.2)
2-3 símptomes	91 (36.3)	166.2	115.0		27 (29.7)	7 (7.7)
≥ 4 símptomes	71 (28.3)	189.9	125.0	0.708 ¹	19 (26.8)	8 (11.3)
Temps d'aparició de tota la simptomatologia						
Fins 1 setmana	78 (31.1)	108.7	77.5		39 (50.0)	4 (5.1)
Fins 1 mes	26 (10.4)	76.5	61.5		17 (65.4)	0 (0.0)
Fins 3 mesos	56 (22.3)	114.9	93.5		19 (33.9)	1 (1.8)
Més de 3 mesos	91 (36.3)	315.7	229.0	<0.01 ¹	0 (0.0)	20 (22.0)
Velocitat d'aparició dels símptomes						
< 1 símptoma/mes	123 (49.0)	287.1	202.0		7 (5.7)	25 (20.3)
1-2 símptomes/mes	66 (26.3)	114.0	110.5		14 (21.2)	0 (0.0)
> 2 símptomes/mes	62 (24.7)	45.1	43.0	<0.01 ¹	54 (87.1)	0 (0.0)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

Taula 4.14. Durada de l'ISD segons diferents variables relacionades amb el procés assistencial (1^a visita al metge i ingrès).

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISD <2.5 mesos N (%)	ISD >12 mesos N (%)
Total	251 (100)	181.8	122.0	-	75 (29.9)	25 (10.0)
Importància del pacient al primer símptoma						
Cap importància	121 (48.6)	195.5	141.0		26 (21.5)	12 (9.9)
Malaltia anterior	48 (19.3)	224.7	140.5		9 (18.8)	7 (14.6)
Nova malaltia	80 (32.1)	138.1	82.5	<0.01 ¹	39 (48.8)	6 (7.5)
Visita al metge a causa del primer símptoma						
Sí	182 (73.1)	165.2	114.5		59 (32.2)	16 (8.7)
No	67 (26.9)	230.1	159.0	0.015 ²	15 (22.4)	9 (13.4)
Iniciativa de la visita						
Pròpia del pacient	128 (51.2)	210.2	140.5		34 (26.6)	16 (12.5)
D'altra persona	122 (48.8)	153.0	105.0	0.037 ²	40 (32.8)	9 (7.4)
Tipus de metge visitat						
General	211 (84.4)	177.1	121.0		63 (29.9)	18 (8.5)
Especialista	39 (15.6)	210.7	136.0	0.303 ²	11 (28.2)	7 (17.9)
Lloc de la visita						
Ambulatori	186 (74.4)	187.3	126.0		51 (27.4)	18 (9.7)
Urgències	64 (25.6)	167.6	115.5	0.395 ²	23 (35.9)	7 (10.9)
Accions del metge						
Anamnesi	78 (31.7)	191.8	134.0		19 (24.4)	9 (11.5)
Anamn.+exploració	168 (68.3)	181.2	122.0	0.323 ²	52 (31.0)	16 (9.5)
Prescripció						
Sí	118 (47.6)	198.7	147.5		22 (18.6)	14 (11.9)
No	130 (52.4)	169.5	99.5	0.002 ²	51 (39.2)	11 (8.5)
Derivació pel 1r metge						
Sí	121 (48.4)	183.6	116.0		37 (30.6)	13 (10.1)
No	129 (51.6)	180.9	126.0	0.731 ²	37 (28.7)	12 (9.9)
Satisfacció amb la visita						
Molt poca/poca	49 (19.8)	217.9	155.0		8 (16.3)	8 (16.3)
Força	108 (43.7)	198.1	130.0		30 (27.8)	12 (11.1)
Molta	90 (36.5)	148.0	101.0	0.014 ¹	34 (37.8)	5 (5.6)
Nombre de visites al mateix metge ³						
Cap altra visita	122 (49.0)	172.2	114.5		44 (36.1)	11 (9.0)
1	69 (27.7)	174.0	125.0		20 (29.0)	6 (8.7)
2	24 (9.6)	151.9	105.0		8 (33.3)	1 (4.2)
≥ 3	34 (13.7)	262.0	196.0	0.004 ¹	1 (2.9)	7 (20.6)
Nombre de metges vistos fins a l'ingrés						
Només el primer	69 (27.7)	136.3	102.0		28 (40.6)	3 (4.3)
1 més	82 (32.9)	172.5	119.5		25 (30.5)	6 (7.3)
2 més	58 (23.3)	216.2	114.5		16 (27.6)	9 (15.5)
3 més	40 (16.1)	237.2	176.5	0.010 ¹	4 (10.0)	7 (17.5)

/Continua...

Taula 4.14. /Continuació.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISD <2.5 mesos N (%)	ISD >12 mesos N (%)
Via d'ingrés						
Urgències	161 (64.9)	168.6	114.0	0.039 ²	55 (34.2)	14 (8.7)
Programat	87 (35.1)	208.5	141.0		18 (20.7)	11 (12.6)
Iniciativa de l'ingrés						
Pròpia	26 (10.5)	175.9	118.5	0.113 ¹	8 (30.8)	3 (11.5)
Familiar o amic	33 (13.3)	213.0	183.0		10 (30.3)	3 (9.1)
Metge 1 ^a visita	63 (25.4)	156.3	102.0		24 (38.1)	5 (7.9)
Altres metges/inferm.	126 (50.8)	190.5	130.0		31 (24.6)	14 (11.1)
Diagnòstic d'ingrés						
Neoplàsia	151 (60.2)	183.9	116.0	0.740 ¹	48 (31.8)	16 (10.6)
No neoplàsia	42 (16.7)	168.7	124.0		11 (26.2)	4 (9.5)
Inespecífic	58 (23.1)	185.6	127.5		16 (27.6)	5 (8.6)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

² Prova de la U de Mann-Whitney

³ Excloent la primera visita

4.3 Durada de l'ISV segons les principals variables de l'estudi

La durada mitjana, mediana i percentatge de pacients amb un ISV menor de 7 dies i major de 3 mesos (primer i tercer quartils aproximats) segons les característiques sociodemogràfiques, característiques del càncer, cronologia dels símptomes i variables relacionades amb el procés assistencial es recullen a les taules 4.15, 4.16, 4.17 i 4.18.

Els homes van presentar un ISV lleugerament inferior a les dones (diferència entre les medianes de 9 dies, $p>0.05$) (taula 4.15). No es van observar grans diferències segons l'edat dels pacients o el nivell d'estudis o la classe social, si bé, com també succeïa amb l'ISD, els pacients amb un major nivell sociocultural (amb estudis superiors a la primària o en les classes I i II) van presentar un interval lleugerament inferior. L'ISV va ser similar entre els pacients amb antecedents familiars de càncer o sense i va ser tres vegades més gran (47 dies) en els pacients que van declarar no presentar antecedents patològics respecte a aquells que tenien tres o més antecedents (mediana 15 dies), sense que aquesta diferència fos estadísticament significativa.

Segons la localització de la neoplàsia no va haver diferències en l'ISV (apartat 4.1.2.6, taula 4.10). La mediana de l'ISV va ser lleugerament inferior en aquells pacients amb la malaltia en estadi regional (19 dies) en comparació amb els pacients amb la malaltia localitzada (40 dies) o disseminada (30 dies) ($p=0.021$). De manera similar a l'ISD, aquestes diferències van desaparèixer en ajustar pel tipus de neoplàsia. Com es mostra a la taula 4.16, no van existir diferències significatives segons el tipus histològic, el grau de diferenciació o la intenció del tractament.

Segons la cronologia dels símptomes, els pacients en els quals el primer símptoma va ser astènia, anorèxia o pèrdua de pes van presentar un menor ISV que els pacients amb altra simptomatologia, excloent el grup "altres", diferències, però, que no va arribar a la significació estadística (taula 4.17). Segons el nombre de símptomes fins a la primera visita al metge, l'ISV va ser major quan més símptomes va presentar el pacient ($p<0.01$), a diferència amb l'ISD, on no va existir aquesta relació. Igualment, l'ISV es va relacionar amb el temps d'aparició de tota la simptomatologia. Així, l'ISV va ser de 14 dies en els pacients en els quals tota la seva simptomatologia s'havia manifestat en 1 mes, de 22 dies quan tots els símptomes van aparèixer en 3 mesos i de 96 dies quan els símptomes van

establir-se en més de tres mesos ($p < 0.01$). La mediana de l'ISV va ser menor quant més gran va ser la velocitat d'aparició dels símptomes ($p < 0.01$).

Pel que fa a les variables relacionades amb el procés assistencial (taula 4.18), cal destacar que la mediana de l'ISV va ser menor en aquells pacients que van atribuir el primer símptoma a una malaltia nova o van anar al metge motivats pel primer símptoma ($p < 0.01$). No s'aprecien diferències estadísticament significatives respecte a la iniciativa de la visita ni a la resta de variables considerades en la taula 4.18.

Taula 4.15. Durada de l'ISV segons les característiques sociodemogràfiques i antecedents personals.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISV < 7 dies N (%)	ISV > 3 mesos N (%)
Total	250 (100)	84.5	28.0	-	68 (27.2)	62 (24.8)
Sexe						
Homes	157 (62.8)	66.9	21.0	0.132 ¹	44 (28.0)	32 (20.4)
Dones	93 (37.2)	114.0	30.0		24 (25.8)	30 (32.2)
Edat (anys)						
≤ 65	97 (38.8)	84.1	30.0	0.751 ²	23 (23.7)	26 (26.8)
66-75	73 (29.2)	90.4	26.0		18 (24.7)	17 (23.3)
≥ 76	80 (32.0)	79.5	29.0		27 (33.8)	19 (23.8)
Nivell d'estudis						
Univ/Batx/FP	43 (17.2)	73.5	14.0	0.163 ²	17 (39.5)	6 (14.0)
Primària	119 (47.6)	90.7	30.0		29 (24.4)	34 (28.6)
Llegir/escriure	51 (20.4)	91.3	26.0		13 (25.5)	12 (23.5)
Analfabets	37 (14.8)	67.9	30.0		9 (24.3)	10 (27.0)
Classe social						
I - II	16 (6.6)	109.7	7.5	0.440 ²	8 (50.0)	5 (31.3)
III	29 (12.1)	104.1	21.0		7 (24.1)	7 (24.1)
IV - V	195 (81.2)	81.3	30.0		47 (24.1)	48 (24.6)
Situació laboral						
Actiu	38 (15.8)	85.2	25.5	0.032 ²	9 (23.7)	9 (23.7)
Jubilat	171 (71.2)	78.4	18.0		51 (29.8)	37 (21.6)
Altres	41 (17.0)	109.1	69.0		8 (19.5)	16 (39.0)
Ant. familiars de càncer						
No	170 (68.0)	80.5	28.0	0.750 ¹	46 (27.1)	41 (24.1)
Sí	80 (32.0)	92.9	27.5		22 (27.5)	21 (26.3)
Ant. patològics						
0	39 (15.6)	92.9	47.0	0.099 ²	5 (12.8)	13 (33.3)
1	80 (32.0)	107.1	30.0		20 (25.0)	23 (28.8)
2	58 (23.2)	66.3	29.5		18 (31.0)	13 (22.4)
3	73 (29.2)	69.6	15.0		25 (34.2)	13 (17.8)

¹ Prova de la U de Mann-Whitney; ² Prova de Kruskal-Wallis

Taula 4.16. Durada de l'ISV segons les característiques del càncer.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISV < 7 dies N (%)	ISV > 3 mesos N (%)
Total	250 (100)	84.5	28.0	-	68 (27.2)	62 (24.8)
Estadi tumoral						
Local	91 (36.3)	132.9	40.0		22 (24.2)	30 (33.0)
Regional	106 (42.2)	47.2	19.0		33 (31.1)	17 (16.0)
Disseminat	52 (20.7)	74.4	30.0	0.021 ¹	13 (25.0)	14 (26.9)
Tipus histològic						
Sense confirmació	20 (80.6)	69.9	16.5		6 (30.0)	5 (25.0)
Adenocarcinoma	185 (74.6)	64.7	30.0		6 (17.1)	8 (22.9)
Carc. escamós	35 (14.1)	88.2	27.0		54 (29.2)	45 (24.3)
Altres	8 (3.2)	92.2	52.5	0.816 ¹	2 (25.0)	3 (37.5)
Grau de diferenciació						
Ben diferenciat	28 (12.3)	104.1	20.0		11 (39.3)	6 (21.4)
Moderadament dif.	156 (68.4)	88.7	30.0		41 (26.3)	40 (25.6)
Mal diferenciat	28 (12.3)	53.9	18.5	0.956 ¹	7 (25.0)	6 (21.4)
No consta	16 (7.0)	65.9	31.0		3 (18.8)	4 (25.0)
Intenció del tractament						
Pal·liatiu	103 (41.5)	62.9	24.0		29 (28.2)	24 (23.3)
Radical	145 (58.5)	29.0	70.4	0.357 ²	38 (26.2)	38 (26.2)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

² Prova de la U de Mann-Whitney

Taula 4.17. Durada de l'ISV segons els primers símptomes i la seva cronologia d'aparició.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISV < 7 dies N (%)	ISV > 3 mesos N (%)
Total	250 (100)	84.5	28.0	-	68 (27.2)	62 (24.8)
Tipus de primer símptoma (agrupats)						
S. digestius alts	35 (14.0)	67.3	30.0		7 (20.0)	9 (25.7)
S. digestius baixos	77 (30.8)	126.4	37.0		24 (31.2)	26 (33.8)
Dolor abdominal	49 (19.6)	60.7	30.0		9 (18.4)	13 (26.5)
Síndrome tòxica	57 (22.8)	86.6	19.0		16 (28.1)	13 (22.8)
Altres	32 (12.8)	34.7	14.5	0.201 ¹	12 (37.5)	1 (3.1)
Nombre de símptomes fins a la 1 ^a visita						
1 símptoma	88 (35.2)	45.6	9.0		42 (47.7)	15 (17.0)
2-3 símptomes	91 (36.4)	89.8	30.0		20 (22.0)	21 (23.1)
≥ 4 símptomes	71 (28.4)	125.8	70.0	<0.01 ¹	6 (8.5)	26 (36.6)
Temps d'aparició de tota la simptomatologia						
Fins 1 setmana	78 (31.2)	50.4	14.0		33 (42.3)	11 (14.1)
Fins 1 mes	26 (10.4)	24.8	14.0		8 (30.8)	1 (3.8)
Fins 3 mesos	55 (22.0)	38.6	22.0		12 (21.8)	4 (7.3)
Més de 3 mesos	91 (36.4)	158.4	96.0	<0.01 ¹	15 (16.5)	46 (50.5)
Velocitat d'aparició dels símptomes						
< 1 símptoma/mes	123 (49.2)	139.2	59.0		27 (22.0)	51 (41.5)
1-2 símptomes/mes	66 (26.4)	43.7	30.0		11 (16.7)	11 (16.7)
> 2 símptomes/mes	61 (24.4)	18.1	9.0	<0.01 ¹	30 (49.2)	0 (0.0)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

Taula 4.18. Durada de l'ISV segons diferents variables relacionades amb el procés assistencial (1ª visita al metge i ingrés).

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISV < 7 dies N (%)	ISV > 3 mesos N (%)
Total	250 (100)	84.5	28.0	-	68 (27.2)	62 (24.8)
Importància del pacient al primer símptoma						
Cap importància	121 (48.6)	104.6	54.0		21 (17.4)	43 (35.5)
Malaltia anterior	48 (19.3)	97.5	24.5		12 (25.0)	14 (29.2)
Nova malaltia	80 (32.1)	46.8	13.5	<0.01 ¹	35 (43.8)	5 (6.3)
Visita al metge a causa del primer símptoma						
Sí	183 (73.2)	52.6	15.0		64 (35.0)	29 (15.8)
No	67 (26.8)	171.8	92.0	<0.01 ²	4 (6.0)	33 (49.3)
Iniciativa de la visita						
Pròpia del pacient	128 (51.2)	91.1	20.5		33 (25.8)	35 (27.3)
D'altra persona	122 (48.8)	77.5	30.0	0.933 ²	35 (28.7)	27 (22.1)
Tipus de metge visitat						
General	211 (84.4)	81.1	27.0		61 (28.9)	52 (24.6)
Especialista	39 (15.6)	102.7	30.0	0.203 ²	7 (17.9)	10 (25.6)
Lloc de la visita						
Ambulatori	186 (74.4)	77.5	21.5		61 (28.9)	52 (24.6)
Urgències	64 (25.6)	104.7	34.5	0.589 ²	7 (17.9)	10 (25.6)
Accions del metge						
Anamnesi	78 (31.7)	82.2	19.5		41 (24.4)	43 (25.6)
Anamn.+exploració	168 (68.3)	87.3	30.5	0.341 ²	24 (30.8)	19 (24.4)
Prescripció						
Sí	118 (47.6)	81.3	30.0		33 (28.0)	28 (23.7)
No	130 (52.4)	88.5	26.0	0.886 ²	34 (26.2)	34 (26.2)
Derivació pel 1r metge						
Sí	121 (48.6)	100.1	32.0		41 (32.0)	28 (21.9)
No	128 (51.4)	70.1	15.0	0.185 ²	27 (22.3)	34 (28.1)
Satisfacció amb la visita						
Molt poca/poca	49 (19.8)	94.5	29.0		12 (24.5)	12 (24.5)
Força	108 (43.7)	89.5	30.0		32 (29.6)	24 (22.2)
Molta	90 (36.5)	75.4	22.5	0.978 ¹	22 (24.4)	26 (28.9)
Nombre de visites al mateix metge ³						
Cap altra visita	122 (49.0)	95.1	31.5		33 (27.0)	38 (31.1)
1	69 (27.7)	95.6	31.0		18 (26.1)	17 (24.6)
2	24 (9.6)	66.5	21.5		5 (20.8)	3 (12.5)
≥ 3	34 (13.7)	39.0	14.0	0.171 ¹	11 (32.4)	4 (11.8)
Nombre de metges vistos fins a l'ingrés						
Només el primer	69 (27.7)	82.9	35.0		14 (20.3)	23 (33.3)
1 més	82 (32.9)	97.8	30.0		20 (24.4)	21 (25.6)
2 més	58 (23.3)	85.2	14.5		18 (31.0)	11 (19.0)
3 més	40 (16.1)	60.9	14.0	0.065 ¹	15 (37.5)	7 (17.5)

/Continua...

Taula 4.18. /Continuació.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	ISV < 7 dies N (%)	ISV > 3 mesos N (%)
Via d'ingrés						
Urgències	161 (64.9)	84.2	27.0	0.602 ²	43 (26.7)	38 (23.6)
programat	87 (35.1)	85.5	30.0		24 (27.6)	23 (26.4)
Iniciativa de l'ingrés						
Pròpia	26 (10.4)	72.9	14.0	0.227 ¹	6 (23.1)	5 (19.2)
Familiar o amic	33 (13.2)	139.2	59.0		8 (24.2)	13 (39.4)
Metge 1 ^a visita	63 (25.2)	98.4	34.0		11 (17.5)	16 (25.4)
Altres metges/inferm.	126 (50.4)	66.9	21.0		41 (32.5)	28 (22.2)
Diagnòstic d'ingrés						
Neoplàsia	150 (60.0)	82.4	28.0	0.925 ¹	38 (25.3)	36 (24.0)
No neoplàsia	42 (16.8)	94.3	25.0		12 (28.6)	9 (21.4)
Inespecífic	58 (23.2)	82.5	27.0		18 (29.3)	17 (29.3)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

² Prova de la U de Mann-Whitney

³ Excloent la primera visita

4.4 Durada de l'IVD segons les principals variables de l'estudi

La durada mitjana, mediana i percentatge de pacients amb un IVD menor de 3 setmanes i més gran de 4 mesos (primer i tercer quartils aproximats) segons les característiques sociodemogràfiques, característiques del càncer, cronologia dels símptomes i variables relacionades amb el procés assistencial es presenten a les taules 19 a 21.

Els homes van presentar un IVD lleugerament inferior a les dones (51 vs. 68 dies de mediana, $p=0.339$). No es van apreciar grans diferències segons l'edat dels pacients, el nivell d'estudis o la classe social, si bé, com també succeïa amb l'ISD i l'ISV, els pacients amb un major nivell sociocultural (amb estudis superiors a la primària o en les classes I i II) van presentar un interval lleugerament inferior, diferència que no arriba a la significació estadística (taula 4.19). L'IVD va ser similar segons la situació laboral, i inferior entre els pacients amb antecedents familiars de càncer (diferència de medianes: 24 dies, $p=0.063$).

Segons la localització de la neoplàsia no va haver diferències en l'IVD (apartat 5.1.2.6, taula 4.10), com tampoc segons l'estadi de disseminació. Com es mostra a la taula 4.20, no es van apreciar diferències significatives segons el tipus histològic, el grau de diferenciació o la intenció del tractament.

No es van apreciar diferències segons el tipus de primer símptoma (taula 4.21). Segons el nombre de símptomes fins a la primera visita al metge, l'IVD va ser menor quant més símptomes va declarar el pacient ($p<0.01$), de manera inversa a la tendència observada per a l'ISV. L'IVD es va relacionar també amb el temps d'aparició de tota la simptomatologia: quant més temps va trigar en establir-se tota la simptomatologia més gran va ser l'interval ($p<0.01$). La mediana de l'IVD va ser menor quant més gran va ser la velocitat d'aparició dels símptomes ($p<0.01$).

Finalment, segons les variables relacionades amb el procés assistencial (taula 4.22), no es van observar diferències segons la importància donada al primer símptoma. Els pacients que van anar al metge pel primer símptoma van tenir un IVD gairebé dues vegades més gran que aquells que van anar a causa d'un altre símptoma ($p<0.01$). De la resta de variables considerades a la taula 20, cal destacar que l'interval va ser menor quan la primera visita es va efectuar en un servei d'urgències, quan el metge no va prescriure cap

medicament o quan el pacient va ser derivat a un altre metge o hospital ($p < 0.01$). En relació amb aquesta darrera variable, l'ISV també va ser menor quan el nombre de visites al mateix primer metge va quedar limitada a la primera visita o quan sols es va visitar aquell metge ($p < 0.01$). Els pacients que van ingressar a l'hospital a través del servei d'urgències van tenir un ISV menor que els que van ingressar de manera programada (diferència de medianes 19 dies, $p = 0.023$).

Taula 4.19. Durada de l'IVD segons les característiques sociodemogràfiques i antecedents personals.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	IVD < 3 setm. N (%)	IVD > 4 mesos N (%)
Total	250 (100)	97.7	56.5	-	61 (24.4)	60 (24.0)
Sexe						
Homes	157 (62.8)	99.3	51.0	0.339 ¹	42 (26.8)	40 (25.5)
Dones	93 (37.2)	95.1	68.0		19 (20.4)	20 (21.5)
Edat (anys)						
≤ 65	97 (38.8)	101.3	52.0	0.219 ²	24 (24.7)	19 (19.6)
66-75	73 (29.2)	84.0	46.0		19 (26.0)	18 (24.7)
≥ 76	80 (32.0)	106.1	68.5		18 (22.5)	23 (28.8)
Nivell d'estudis						
Univ/Batx/FP	43 (17.2)	96.4	35.0	0.915 ²	12 (27.9)	13 (30.2)
Primària	119 (47.6)	100.5	59.0		28 (23.5)	31 (26.1)
Llegir/escriure	51 (20.4)	94.7	69.7		12 (23.5)	10 (19.6)
Analfabets	37 (14.8)	94.8	52.0		9 (24.3)	6 (16.2)
Classe social						
I - II	16 (6.7)	98.6	32.5	0.428 ²	5 (31.3)	3 (18.8)
III	29 (12.1)	83.8	71.0		6 (20.7)	9 (31.0)
IV - V	195 (81.3)	100.6	53.0		49 (25.1)	47 (24.1)
Situació laboral						
Actiu	38 (15.2)	116.5	57.5	0.996 ²	10 (26.3)	9 (23.7)
Jubilat	171 (68.4)	91.4	53.0		41 (24.0)	42 (24.6)
Altres	41 (16.4)	106.9	63.0		10 (24.4)	9 (22.0)
Ant. familiars de càncer						
No	170 (68.0)	105.5	63.0	0.063 ¹	37 (21.8)	43 (25.3)
Sí	80 (32.0)	81.2	39.0		24 (30.0)	17 (21.3)
Ant. patològics						
0	39 (15.6)	61.1	36.0	0.217 ²	14 (35.9)	6 (15.4)
1	80 (32.0)	106.8	66.5		15 (18.8)	19 (23.8)
2	58 (23.2)	101.6	57.5		14 (24.1)	16 (27.6)
3	73 (29.2)	104.4	51.0		18 (24.7)	19 (26.0)

¹ Prova de la U de Mann-Whitney

² Prova de Kruskal-Wallis

Taula 4.20. Durada de l'IVD segons les característiques del càncer.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	IVD < 3 setm. N (%)	IVD > 4 mesos N (%)
Total	250 (100)	97.7	56.5	-	61 (24.4)	60 (24.0)
Estadi tumoral						
Local	91 (36.5)	95.7	60.0		23 (25.3)	25 (27.5)
Regional	106 (42.6)	106.3	59.5		24 (22.6)	26 (24.5)
Disseminat	52 (20.9)	85.5	50.0	0.587 ¹	13 (25.0)	9 (17.3)
Tipus histològic						
Sense confirmació	20 (8.1)	107.0	69.0		61 (30.0)	5 (25.0)
Adenocarcinoma	185 (14.1)	92.4	52.0		46 (24.9)	41 (22.2)
Carc. escamós	35 (14.1)	108.0	72.0		6 (17.1)	10 (28.6)
Altres	8 (3.2)	136.0	50.0	0.815 ¹	2 (25.0)	3 (37.5)
Grau de diferenciació						
Ben diferenciat	28 (12.3)	96.5	45.0		9 (32.1)	10 (35.7)
Moderadament dif.	156 (68.4)	92.4	57.0		38 (24.4)	33 (21.2)
Mal diferenciat	28 (12.3)	145.4	84.5	0.209 ^{1,2}	3 (10.7)	9 (32.1)
No consta	16 (7.0)	50.6	33.0		4 (25.0)	2 (12.5)
Intenció del tractament						
Pal·liatiu	103 (41.5)	97.7	60.0		21 (20.4)	25 (24.3)
Radical	145 (58.5)	98.7	56.0	0.450 ³	40 (27.6)	35 (24.1)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

² S'exclou la categoria "no consta" pel test estadístic

³ Prova de la U de Mann-Whitney

Taula 4.21. Durada de l'IVD segons els primers símptomes i la seva cronologia d'aparició.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	IVD < 3 setm. N (%)	IVD > 4 mesos N (%)
Total	250 (100)	97.7	56.5	-	61 (24.4)	60 (24.0)
Tipus de primer símptoma (agrupats)						
S. digestius alts	35 (14.0)	79.9	50.0		8 (22.9)	8 (22.9)
S. digestius baixos	77 (30.8)	99.6	52.0		25 (32.5)	18 (23.4)
Dolor abdominal	49 (19.6)	92.0	67.0		8 (16.3)	9 (18.4)
Síndrome tòxica	57 (22.8)	105.0	51.0		13 (22.8)	14 (24.6)
Altres	32 (12.8)	108.7	57.5	0.776 ¹	7 (21.9)	11 (34.4)
Nombre de símptomes fins a la 1 ^a visita						
1 símptoma	88 (35.2)	147.2	95.0		15 (17.0)	35 (39.8)
2-3 símptomes	91 (36.4)	76.2	52.0		22 (24.2)	17 (18.7)
≥ 4 símptomes	71 (28.4)	64.1	32.0	<0.01 ¹	24 (33.8)	8 (11.3)
Temps d'aparició de tota la simptomatologia						
Fins 1 setmana	78 (31.2)	58.1	34.0		32 (41.0)	12 (15.4)
Fins 1 mes	26 (10.4)	51.6	44.0		5 (19.2)	1 (3.8)
Fins 3 mesos	55 (22.0)	77.3	52.0		8 (14.5)	8 (14.5)
Més de 3 mesos	91 (36.4)	157.3	108.0	<0.01 ¹	16 (17.6)	39 (42.9)
Velocitat d'aparició dels símptomes						
< 1 símptoma/mes	123 (49.2)	147.8	96.0		21 (17.1)	50 (40.7)
1-2 símptomes/mes	66 (26.4)	70.3	55.0		10 (15.2)	10 (15.2)
> 2 símptomes/mes	61 (24.4)	26.5	25.0	<0.01 ¹	30 (49.2)	0 (0.0)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

Taula 4.22. Durada de l'IVD segons diferents variables relacionades amb el procés assistencial (1ª visita al metge i ingrés).

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	IVD < 3 setm.	IVD > 4 mesos
Total	250 (100)	97.7	56.5	-	61 (24.4)	60 (24.0)
Importància del pacient al primer símptoma						
Cap importància	121 (48.6)	90.8	56.0		30 (24.8)	30 (24.8)
Malaltia anterior	48 (19.3)	127.3	69.5		10 (20.8)	11 (22.9)
Nova malaltia	80 (32.1)	91.1	47.5	0.514 ²	21 (26.3)	19 (23.8)
Visita al metge a causa del primer símptoma						
Sí	183 (73.2)	112.5	67.5		37 (20.2)	52 (28.4)
No	67 (26.8)	58.3	35.0	<0.01 ¹	24 (35.8)	8 (11.9)
Iniciativa de la visita						
Pròpia del pacient	128 (51.2)	119.2	66.0		22 (17.2)	37 (28.9)
D'una altra persona	122 (48.8)	75.4	46.0	0.010 ²	39 (32.0)	23 (18.9)
Tipus de metge visitat						
General	211 (84.4)	95.9	53.0		51 (24.2)	52 (24.6)
Especialista	39 (15.6)	107.9	63.0	0.833 ²	10 (25.6)	8 (20.5)
Lloc de la visita						
Ambulatori	186 (74.4)	109.8	65.5		31 (16.7)	47 (25.3)
Urgències	64 (25.6)	62.6	25.5	<0.01 ²	30 (46.9)	13 (20.3)
Accions del metge						
Anamnesi	78 (31.7)	109.6	71.0		12 (15.4)	21 (26.9)
Anamn.+exploració	168 (68.3)	93.7	50.5	0.051 ²	47 (28.0)	39 (23.2)
Prescripció						
Sí	118 (47.6)	109.6	80.0		20 (16.9)	38 (32.2)
No	130 (52.4)	80.9	40.0	<0.01 ²	40 (30.8)	22 (16.9)
Derivació pel 1r metge						
Sí	121 (48.6)	117.4	36.0		41 (33.9)	22 (18.2)
No	128 (51.4)	80.9	71.5	<0.01 ²	20 (15.6)	38 (29.7)
Satisfacció amb la visita						
Molt poca/poca	49 (19.8)	123.4	75.0		9 (18.4)	15 (30.6)
Força	108 (43.7)	108.6	61.0		22 (20.4)	31 (28.7)
Molta	90 (36.4)	72.4	39.5	0.008 ¹	29 (32.2)	14 (15.6)
Nombre de visites al mateix metge ³						
Cap altra visita	122 (49.0)	77.0	35.0		44 (36.1)	21 (17.2)
1	69 (27.7)	78.4	57.0		13 (18.8)	13 (18.8)
2	24 (9.6)	85.4	69.5		3 (12.5)	5 (20.8)
≥ 3	34 (13.7)	222.9	155.5	<0.01 ¹	0 (0.0)	21 (61.8)
Nombre de metges vistos fins a l'ingrés						
Només el primer	69 (27.7)	53.1	25.0		32 (46.4)	9 (13.0)
1 més	82 (32.9)	74.7	50.5		22 (26.9)	14 (17.1)
2 més	58 (23.3)	131.0	81.0		5 (8.6)	17 (29.3)
3 més	40 (16.1)	176.3	123.0	<0.01 ¹	1 (2.5)	20 (50.0)

/Continua...

Taula 4.22. /Continuació.

	N (%)	Mitjana (dies)	Mediana (dies)	p	IVD < 3 setm.	IVD > 4 mesos
Via d'ingrés						
Urgències	161 (64.9)	84.3	51.0	0.023 ²	44 (27.3)	34 (21.1)
Programat	87 (35.1)	123.0	70.0		16 (18.4)	25 (28.7)
Iniciativa de l'ingrés						
Pròpia	26 (10.4)	103.0	63.0	0.001 ¹	3 (11.5)	7 (26.9)
Familiar o amic	33 (13.2)	73.7	39.0		13 (39.4)	8 (24.2)
Metge 1 ^a visita	63 (25.2)	57.7	36.0		21 (33.3)	7 (11.1)
Altres metges/inferm.	126 (50.4)	123.6	71.0		23 (18.3)	38 (30.2)
Diagnòstic d'ingrés						
Neoplàsia	150 (60.0)	102.3	57.0	0.231 ¹	32 (21.3)	33 (22.0)
No neoplàsia	42 (16.8)	74.4	52.0		12 (28.6)	11 (16.8)
Inespecífic	58 (23.2)	102.9	57.5		17 (29.3)	16 (27.6)

¹ Prova de Kruskal-Wallis

² Prova de la U de Mann-Whitney

³ Excloent la primera visita

4.5 Supervivència segons les principals variables de l'estudi

Es presenten a continuació les probabilitats acumulades de supervivència, juntament amb el seu interval de confiança del 95%, a l'any i als 5 anys del diagnòstic de càncer i la supervivència mediana en mesos per a les variables contemplades en l'estudi (taules 4.23 a 4.26). Per algunes variables, es presenten també gràficament les corbes de supervivència. En aquesta anàlisi de la supervivència, realitzada segons el mètode de Kaplan-Meier, les estimacions de supervivència es van realitzar de manera crua, sense ajustar per altres variables que puguin tenir influència sobre les associacions observades. L'anàlisi multivariant (realitzada amb el model de riscos proporcionals de Cox) es presenta en l'apartat 4.6.

En donar per finalitzat el seguiment dels pacients el maig del 1994, 178 dels 251 pacients estudiats (71%) havien mort. Dels 73 pacients censurats (vius al final del seguiment o "perduts" amb data anterior), 3 ho van ser amb un seguiment de 6 mesos, 6 amb un seguiment de 2 anys, 24 amb un seguiment de 3 anys, 3 amb un seguiment de 4 anys, 8 amb un seguiment de 5 anys i 29 van tenir un seguiment superior als 5 anys (taula 4.23). La probabilitat acumulada de supervivència als 5 anys va ser del 24%, amb una supervivència mediana de 12.7 mesos (taula 4.24 i figura 4.1). La supervivència no va diferir significativament entre homes i dones. La probabilitat de supervivència va ser menor quan més avançada va ser l'edat dels pacients, disminuint fins el 14% en el grup de 76 o més anys d'edat ($p=0.011$) (figura 4.2). La supervivència entre els pacients més instruïts va ser major, sense que fos evident un clar patró amb el nivell d'estudis (taula 4.24). La probabilitat de supervivència va ser del 48% en els pacients classificats a les classes socials I i II, del 36% en els de la classe III i del 20% en les classes IV i V, diferència, però, que no va arribar a la significació estadística ($p=0.117$) (figura 4.3). Quan es va comparar la probabilitat de supervivència entre les classes I-II i III agrupades versus les classes IV-V es va mantenir una diferència similar al límit de la significació estadística ($p=0.058$). No es van apreciar diferències significatives en la mortalitat segons la situació laboral, els antecedents familiars de càncer o el nombre d'antecedents patològics.

Com era d'esperar, la supervivència dels pacients amb càncer d'esòfag i estómac va ser menor (6.8 i 10 mesos de mediana) que la dels pacients afectes de càncer de còlon (18.7 mesos) o recte (20.7 mesos) (figura 4.4). De manera similar, la supervivència es

Taula 4.23. Nombre i proporció de pacients morts i censurats en diferents moments del seguiment.

Temps de seguiment	Pacients morts			Pacients censurats		
	N	(%)	[% acumulat]	N	(%)	[% acumulat]
1 mes	31	(17.4)	[17.4]	0	(0.0)	[0.0]
6 mesos	66	(37.1)	[54.5]	3	(4.1)	[4.1]
12 mesos	29	(16.3)	[70.8]	0	(0.0)	[4.1]
24 mesos	29	(16.3)	[70.8]	6	(8.2)	[12.3]
36 mesos	10	(5.6)	[92.7]	24	(32.9)	[45.2]
48 mesos	6	(3.4)	[96.1]	3	(4.1)	[49.3]
60 mesos	6	(3.4)	[99.5]	8	(11.0)	[60.3]
> 60 mesos	1	(0.5)	[100.0]	29	(39.7)	[100.0]

Probabilitat de supervivència

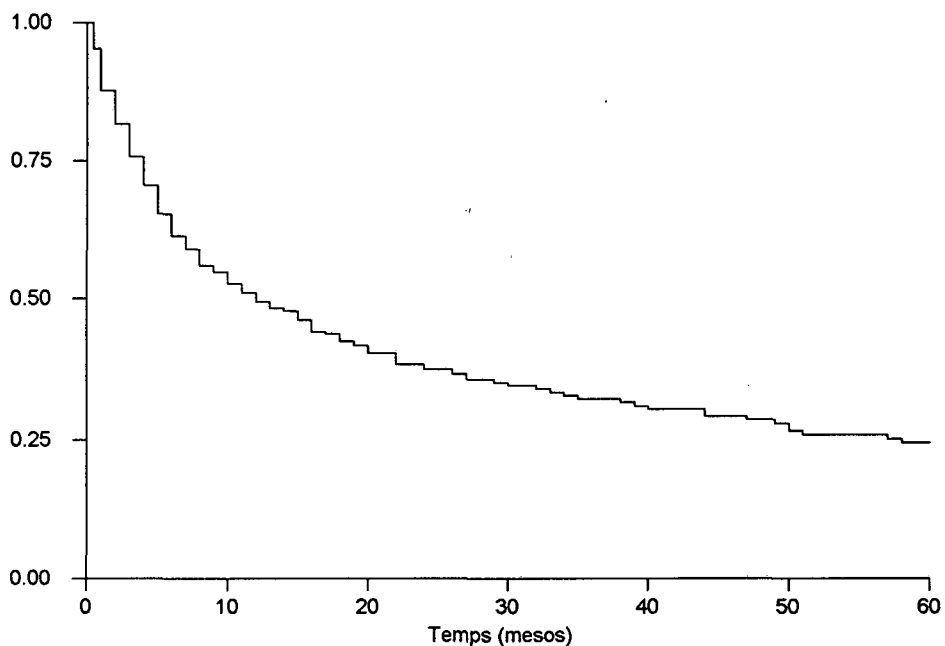


Figura 4.1. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients.

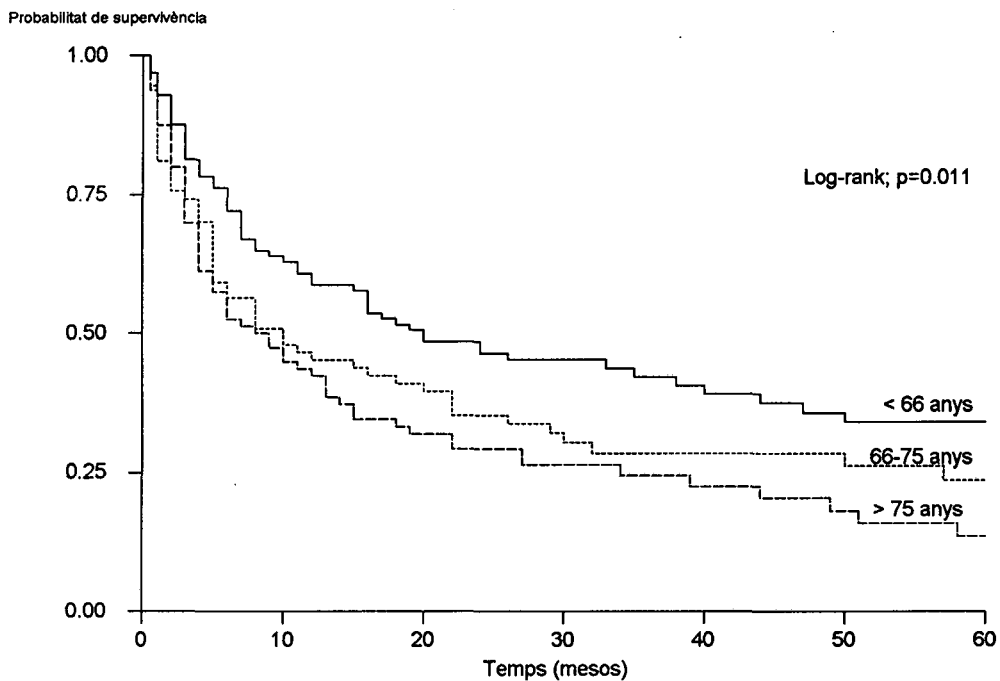


Figura 4.2. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons grups d'edat.

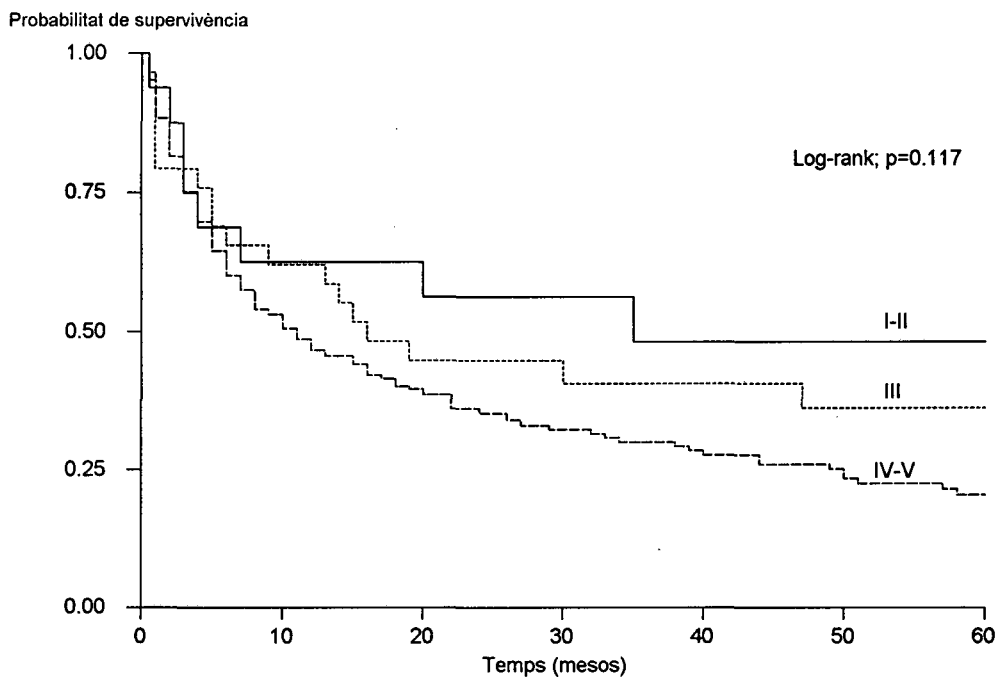


Figura 4.3. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons classe social.

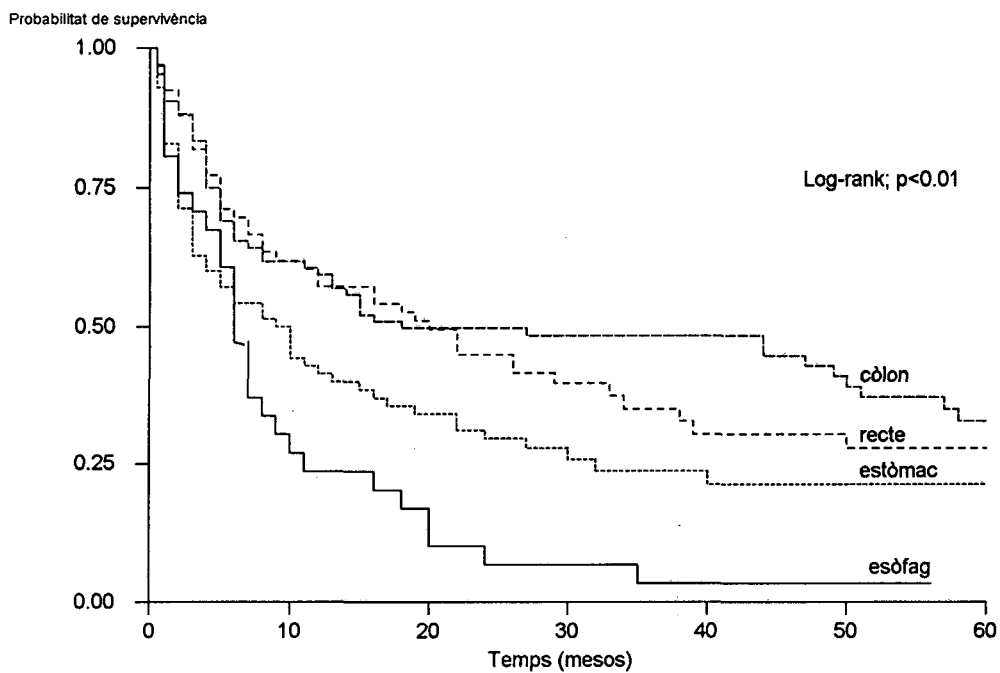


Figura 4.4. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons la localització de la neoplàsia.

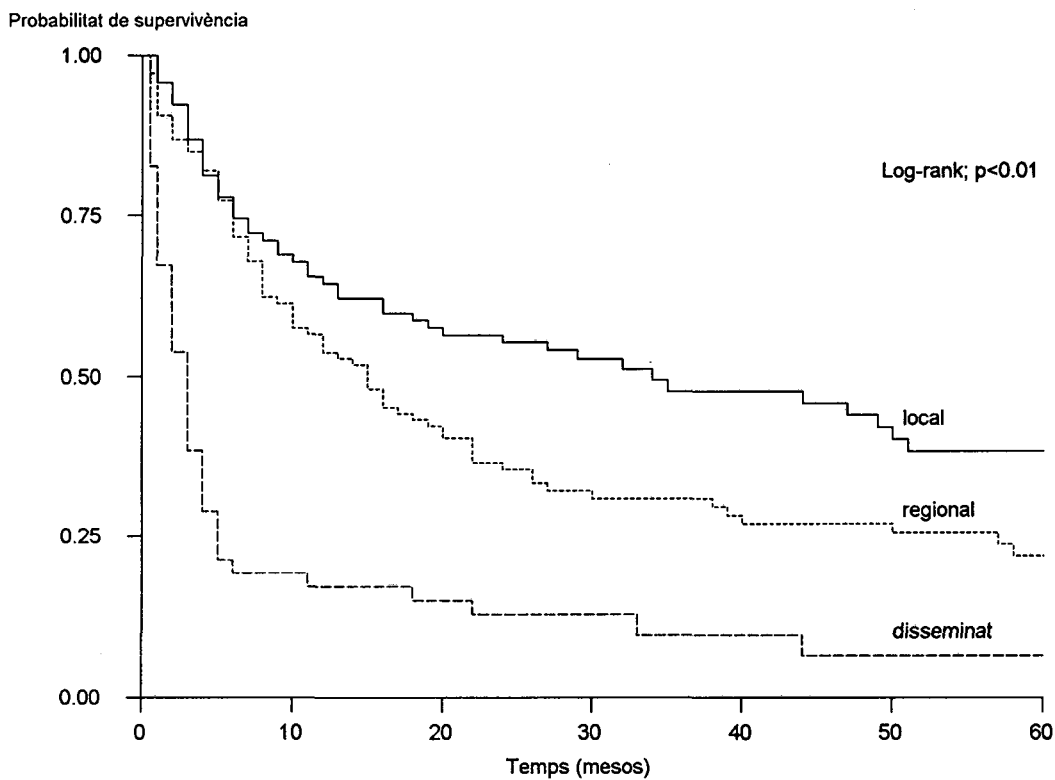


Figura 4.5. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons estadi de disseminació tumoral.

va relacionar significativament amb la disseminació de la neoplàsia en el moment de la diagnosi, amb una supervivència mediana de 34.6, 15.5 i 3. mesos per a les neoplàsies en estadi local, regional i disseminat, respectivament (figura 4.5). Com també s'observa a la taula 4.25, el tipus histològic i el grau de diferenciació del càncer es van relacionar significativament amb la supervivència, així com la intenció del tractament.

Respecte al tipus de primer símptoma, es va observar una major supervivència quan aquest va ser un símptoma digestiu baix o dolor abdominal (taula 4.26). No es va evidenciar un clar patró en la supervivència en relació a la cronologia dels símptomes, ja sigui segons el nombre de símptomes fins a la primera visita, el temps d'aparició de la simptomatologia o la velocitat d'aparició dels símptomes (figura 4.6).

Segons l'ISD, la supervivència mediana va ser més gran entre els pacients amb un interval de més d'un any (mediana 19.5 mesos), que en aquells amb intervals menors (12.6, 10.9 i 7.6 mesos de mediana per a ISD fins a 2.5 mesos, 6 mesos i 12 mesos). Aquesta diferència, però, no va ser estadísticament significativa (taula 4.15 i figura 4.7). La supervivència va ser força similar atenent l'ISV, si bé els pacients amb un interval de més de tres mesos van tenir una major supervivència (20 mesos com a mediana) que aquells amb un ISV menor ($p=0.118$). No van existir diferències en la supervivència segons l'IVD (taula 4.26).

La supervivència segons les variables relacionades amb el procés assistencial es mostra a la taula 4.27. La probabilitat de supervivència dels pacients que no van donar cap importància al primer símptoma va ser similar a la dels que van pensar que potser el primer símptoma responia a una nova malaltia. La supervivència mediana va ser major en els pacients van anar al metge pel primer símptoma (13.8 mesos) respecte a la dels que no ho van fer (8.6 mesos), diferència que no va ser estadísticament significativa. De la mateixa manera, la supervivència dels pacients que van acudir en primer lloc a un metge especialista va ser més gran que la d'aquells que van acudir en primera instància a un metge generalista (20.5 vs. 11.6 mesos, $p=0.265$). La forma d'ingrés a l'hospital es va relacionar significativament amb la supervivència: mentre que els pacients ingressats de manera programada van tenir una supervivència mediana de 30.1 mesos, tan sols va ser de 8.2 mesos ($p<0.01$) quan l'ingrés es va produir a través del servei d'urgències (figura 4.8). Igualment, els pacients que van ingressar per iniciativa d'un metge o infermera van tenir una

major supervivència que aquells que ho van fer per iniciativa pròpia o d'un familiar o amic (6 vs. 16 mesos, $p=0.039$). Finalment, el diagnòstic de sospita a l'ingrés també es va relacionar amb la supervivència. Els pacients en que es va sospitar inicialment una malaltia diferent del càncer o que el diagnòstic va ser inespecífic van tenir una supervivència considerablement inferior (9.2 i 5.0 mesos) a la dels pacients amb sospita inicial de càncer (19.5 mesos) ($p=0.001$) (taula 4.27 i figura 4.9).

Taula 4.24. Probabilitat de supervivència a l'any, als cinc anys i supervivència mediana segons les característiques sociodemogràfiques i antecedents personals

	Probabilitat de supervivència als 12 mesos (IC 95%)	Probabilitat de supervivència als 60 mesos (IC 95%)	Supervivència mediana	p^1
Total	0.49 (0.43-0.55)	0.24 (0.19-0.31)	12.7	
Sexe				
Homes	0.49 (0.41-0.56)	0.24 (0.17-0.32)	12.3	0.651
Dones	0.51 (0.40-0.60)	0.25 (0.16-0.36)	13.4	
Edat (anys)				
≤ 65	0.59 (0.48-0.68)	0.34 (0.24-0.44)	20.2	0.011
66-75	0.45 (0.33-0.56)	0.23 (0.14-0.35)	10.2	
≥ 76	0.42 (0.31-0.53)	0.14 (0.06-0.24)	8.9	
Nivell d'estudis				
Univ/Batx/FP	0.65 (0.49-0.77)	0.38 (0.23-0.53)	30.2	0.134
Primària	0.43 (0.34-0.52)	0.20 (0.13-0.29)	8.6	
Llegir/escriure	0.46 (0.32-0.59)	0.36 (0.19-0.54)	11.4	
Analfabets	0.56 (0.39-0.70)	0.25 (0.10-0.44)	22.1	
Classe social				
I - II	0.62 (0.35-0.81)	0.48 (0.22-0.70)	35.8	0.117
III	0.62 (0.42-0.77)	0.36 (0.19-0.54)	16.5	
IV - V	0.46 (0.39-0.52)	0.20 (0.14-0.28)	11.0	
Situació laboral				
Actiu	0.66 (0.48-0.78)	0.37 (0.21-0.54)	24.9	0.104
Jubilat	0.45 (0.38-0.53)	0.21 (0.15-0.28)	10.8	
Altres	0.51 (0.35-0.65)	0.27 (0.14-0.42)	13.5	
Antecedents familiars de càncer				
No	0.49 (0.42-0.57)	0.22 (0.15-0.29)	12.6	0.486
Sí	0.50 (0.38-0.60)	0.30 (0.20-0.41)	12.8	
Antecedents patològics				
0	0.45 (0.29-0.60)	0.34 (0.19-0.51)	10.7	0.170
1	0.60 (0.48-0.70)	0.27 (0.17-0.38)	20.0	
2	0.50 (0.37-0.62)	0.24 (0.13-0.37)	13.3	
≥ 3	0.39 (0.28-0.50)	0.18 (0.10-0.29)	6.5	

¹ Prova de Log-rank

Taula 4.25. Probabilitat de supervivència a l'any, als cinc anys i supervivència mediana segons les característiques del càncer i intenció del tractament.

	Probabilitat de supervivència als 12 mesos (IC 95%)	Probabilitat de supervivència als 60 mesos (IC 95%)	Supervivència mediana	p ¹
Total	0.49 (0.43-0.55)	0.24 (0.19-0.31)	12.7	
Localització				
Esòfag	0.24 (0.10-0.40)	0.03 (0.01-0.15)	6.8	
Estómac	0.41 (0.30-0.53)	0.21 (0.12-0.32)	10.0	
Còlon	0.59 (0.48-0.69)	0.32 (0.22-0.44)	18.7	
Recte	0.57 (0.44-0.68)	0.28 (0.17-0.40)	20.7	<0.01
Estadi tumoral				
Local	0.64 (0.53-0.73)	0.38 (0.27-0.49)	34.6	
Regional	0.54 (0.44-0.63)	0.22 (0.14-0.31)	15.5	
Disseminat	0.17 (0.08-0.28)	0.06 (0.02-0.17)	3.2	<0.01
Tipus histològic				
Sense confirmació	0.24 (0.09-0.43)	0.19 (0.06-0.37)	4.7	
Adenocarcinoma	0.57 (0.49-0.63)	0.28 (0.21-0.35)	17.9	
Carc. escamós	0.26 (0.13-0.42)	0.09 (0.02-0.21)	6.8	<0.01
Grau de diferenciació				
Ben diferenciat	0.46 (0.28-0.63)	0.32 (0.16-0.49)	12.0	
Moderadament dif.	0.60 (0.52-0.67)	0.29 (0.22-0.38)	20.6	
Mal diferenciat	0.15 (0.05-0.30)	0	6.2	<0.01
Intenció del tractament				
Pal·liatiu	0.16 (0.10-0.24)	0.03 (0.01-0.10)	4.3	
Radical	0.73 (0.65-0.79)	0.39 (0.30-0.48)	35.8	<0.01

¹ Prova de Log-rank

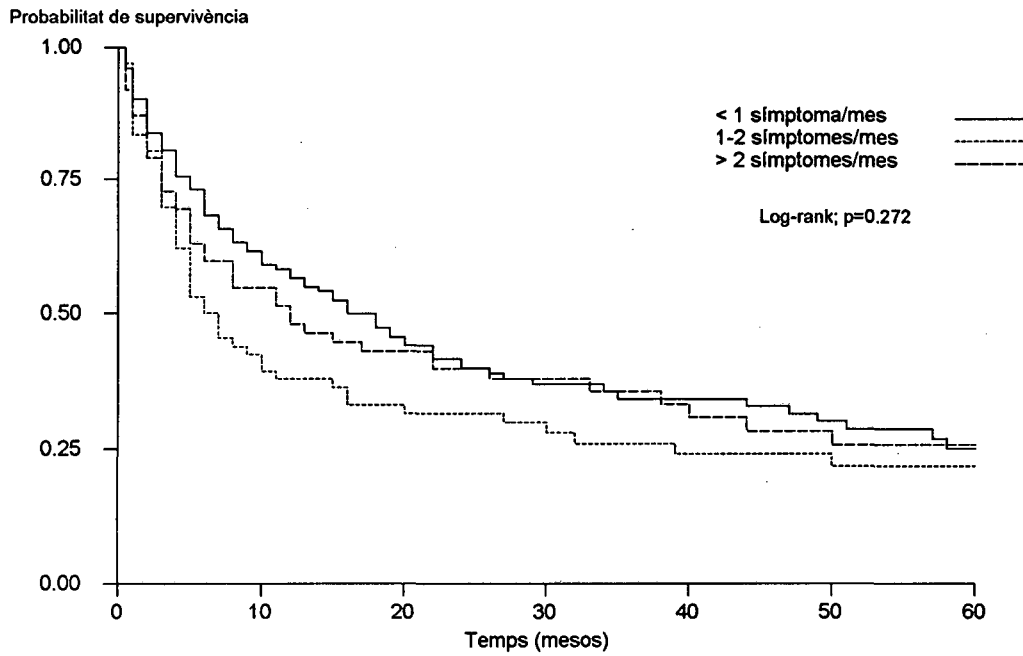


Figura 4.6. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons la velocitat d'aparició dels símptomes.

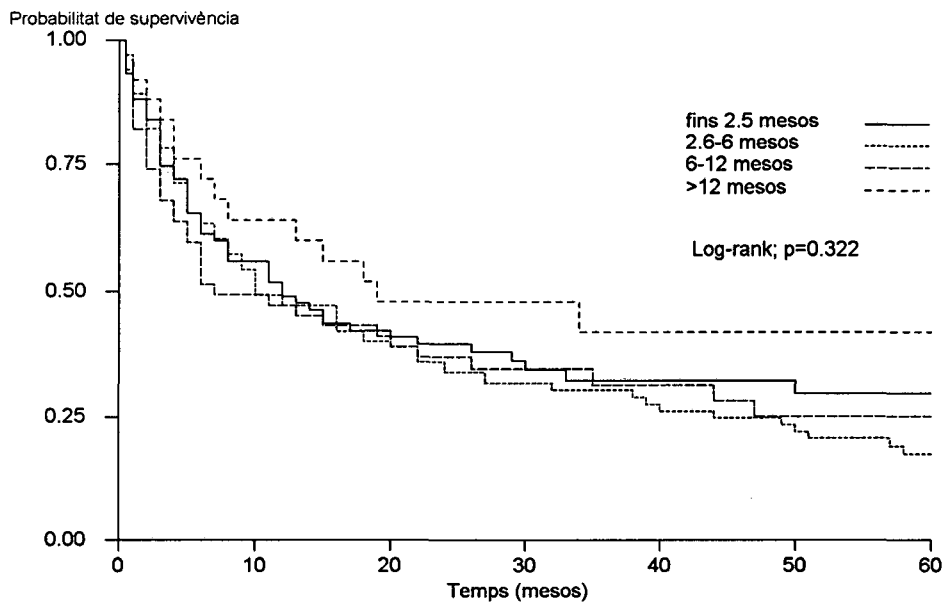


Figura 4.7. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons l'interval símptoma-diagnòstic.

Taula 4.26. Probabilitat de supervivència a l'any, als cinc anys i supervivència mediana segons els primers símptomes i la seva cronologia.

	Probabilitat de supervivència als 12 mesos (IC 95%)	Probabilitat de supervivència als 60 mesos (IC 95%)	Supervivència mediana	p ¹
Total	0.49 (0.43-0.55)	0.24 (0.19-0.31)	12.7	
Tipus de primer símptoma (agrupats)				
S. digestius alts	0.30 (0.16-0.45)	0.12 (0.04-0.25)	7.4	0.008
S. digestius baixos	0.65 (0.53-0.74)	0.30 (0.19-0.42)	22.9	
Síndrome tòxica	0.32 (0.20-0.45)	0.16 (0.07-0.28)	6.2	
Dolor abdominal	0.51 (0.37-0.63)	0.34 (0.22-0.46)	15.5	
Altres	0.59 (0.40-0.74)	0.25 (0.10-0.44)	18.9	
Nombre de símptomes fins a la 1 ^a visita				
1 símptoma	0.50 (0.39-0.60)	0.29 (0.20-0.40)	14.3	0.204
2-3 símptomes	0.53 (0.42-0.62)	0.25 (0.15-0.37)	16.2	
≥ 4 símptomes	0.44 (0.33-0.56)	0.16 (0.08-0.26)	10.6	
Temps d'aparició de tota la simptomatologia				
Fins 1 setmana	0.47 (0.36-0.58)	0.27 (0.16-0.38)	11.9	0.440
Fins 1 mes	0.57 (0.36-0.74)	0.37 (0.18-0.57)	15.9	
Fins 3 mesos	0.50 (0.36-0.62)	0.25 (0.13-0.38)	13.0	
Més de 3 mesos	0.49 (0.38-0.59)	0.20 (0.12-0.30)	12.1	
Velocitat d'aparició dels símptomes				
< 1 símptoma/mes	0.56 (0.47-0.65)	0.25 (0.17-0.34)	16.9	0.272
1-2 símptomes/mes	0.38 (0.26-0.49)	0.22 (0.12-0.33)	7.0	
> 2 símptomes/mes	0.48 (0.35-0.60)	0.26 (0.15-0.38)	12.4	
Interval Síntoma-Diagnòstic				
Fins 2.5 mesos	0.49 (0.37-0.60)	0.30 (0.19-0.41)	12.6	0.322
2.5 - 6 mesos	0.47 (0.37-0.56)	0.17 (0.10-0.26)	10.9	
6 - 12 mesos	0.47 (0.33-0.60)	0.25 (0.13-0.39)	7.6	
> 12 mesos	0.64 (0.42-0.79)	0.42 (0.22-0.61)	19.5	
Interval Síntoma-Visita				
Fins 1 setmana	0.48 (0.35-0.59)	0.30 (0.19-0.42)	12.3	0.118
1 - 4 setmanes	0.51 (0.37-0.63)	0.29 (0.17-0.42)	14.5	
4 setm. - 3 mesos	0.42 (0.30-0.54)	0.09 (0.02-0.21)	10.6	
> 3 mesos	0.58 (0.45-0.69)	0.29 (0.16-0.43)	20.0	
Interval Primera Visita-Diagnòstic				
Fins 3 setmanes	0.51 (0.38-0.62)	0.33 (0.20-0.46)	13.5	0.729
3 setm. - 2 mesos	0.50 (0.38-0.61)	0.23 (0.13-0.36)	14.3	
2 - 4 mesos	0.48 (0.35-0.60)	0.18 (0.09-0.30)	12.4	
> 4 mesos	0.49 (0.36-0.61)	0.24 (0.13-0.37)	12.6	

¹ Prova de Log-rank

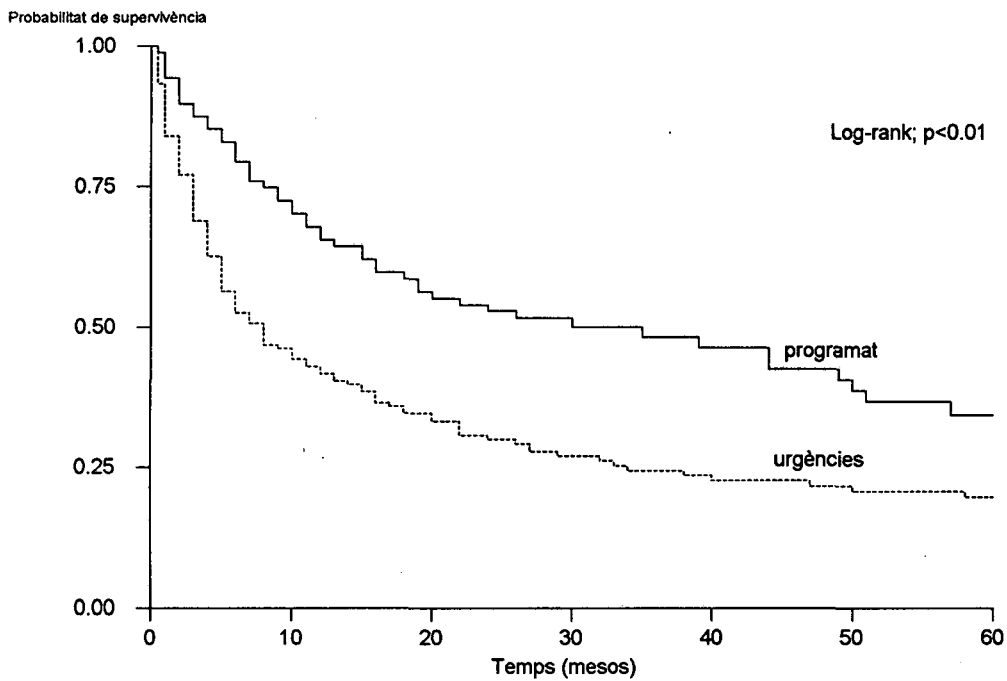


Figura 4.8. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons la via d'ingrés a l'hospital.

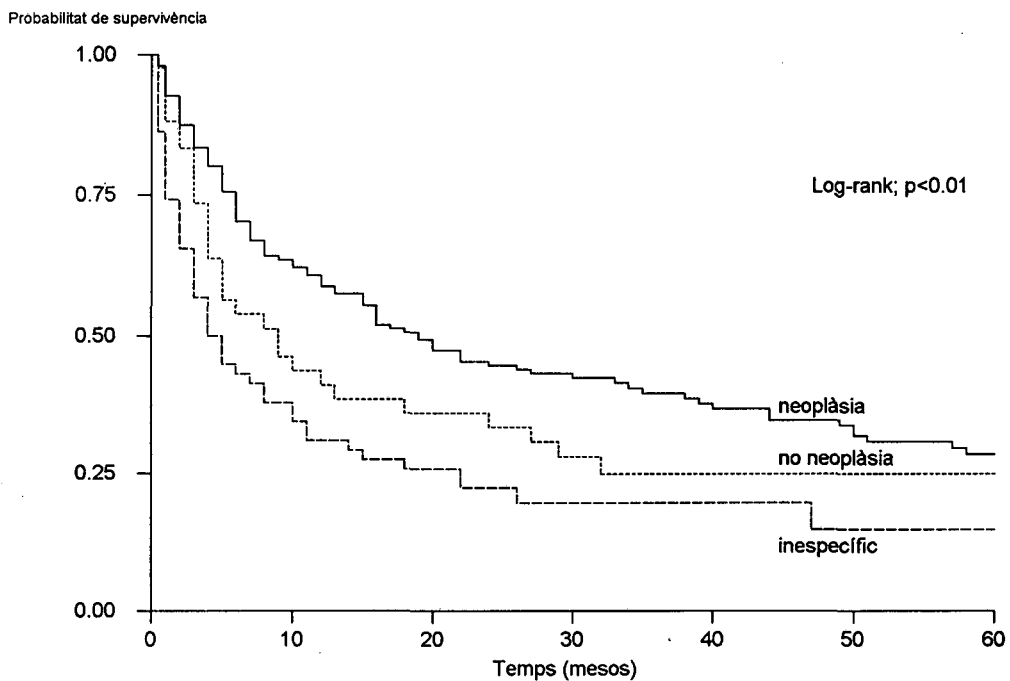


Figura 4.9. Probabilitat de supervivència dels 251 pacients segons el diagnòstic de sospita..

Taula 4.27. Probabilitat de supervivència a l'any, als cinc anys i supervivència mediana segons diferents variables relacionades amb el procés assistencial (1^a visita al metge i ingrés).

	Probabilitat de supervivència als 12 mesos (IC 95%)	Probabilitat de supervivència als 60 mesos (IC 95%)	Supervivència mediana	p ¹
Total	0.49 (0.43-0.55)	0.24 (0.19-0.31)	12.7	
Importància del pacient al primer símptoma				
Cap importància	0.44 (0.35-0.53)	0.23 (0.14-0.32)	10.3	
Malaltia anterior	0.62 (0.47-0.74)	0.28 (0.15-0.43)	27.0	
Nova malaltia	0.49 (0.38-0.60)	0.25 (0.16-0.36)	12.7	0.487
Visita al metge a causa del primer símptoma				
Sí	0.51 (0.43-0.58)	0.24 (0.17-0.31)	13.8	
No	0.46 (0.34-0.57)	0.26 (0.16-0.38)	8.6	0.603
Iniciativa de la visita				
Pròpia del pacient	0.54 (0.45-0.62)	0.26 (0.18-0.35)	16.2	
D'altri	0.45 (0.36-0.54)	0.23 (0.15-0.32)	11.3	0.483
Tipus de metge visitat				
General	0.47 (0.41-0.54)	0.24 (0.17-0.30)	11.6	
Especialista	0.61 (0.44-0.75)	0.28 (0.12-0.47)	20.5	0.265
Lloc de la visita				
Ambulatori	0.50 (0.43-0.57)	0.25 (0.18-0.32)	13.2	
Urgències	0.48 (0.35-0.60)	0.24 (0.14-0.36)	10.8	0.710
Accions del metge				
Anamnesi	0.51 (0.39-0.61)	0.27 (0.17-0.38)	13.2	
Anamn.+exploració	0.49 (0.41-0.56)	0.23 (0.16-0.30)	12.5	0.738
Prescripció				
Sí	0.42 (0.33-0.51)	0.28 (0.20-0.37)	8.4	
No	0.56 (0.47-0.64)	0.22 (0.15-0.30)	18.0	0.326
Derivació pel 1r metge				
Sí	0.50 (0.41-0.59)	0.18 (0.11-0.26)	13.5	
No	0.48 (0.39-0.56)	0.31 (0.22-0.40)	10.9	0.329
Satisfacció amb la visita				
Molt poca/poca	0.43 (0.29-0.56)	0.21 (0.08-0.38)	6.5	
Força	0.49 (0.40-0.58)	0.22 (0.14-0.31)	12.7	
Molta	0.53 (0.42-0.63)	0.28 (0.19-0.39)	16.3	0.585
Nombre de visites al mateix metge				
Cap altra visita	0.51 (0.42-0.60)	0.21 (0.13-0.30)	13.4	
1	0.45 (0.33-0.56)	0.24 (0.14-0.36)	11.5	
2	0.58 (0.36-0.75)	0.40 (0.21-0.59)	22.0	
≥ 3	0.49 (0.32-0.65)	0.27 (0.12-0.44)	7.9	0.663
Nombre de metges vistos fins a l'ingrés				
Només el primer	0.53 (0.40-0.64)	0.29 (0.17-0.43)	15.9	
1 més	0.42 (0.32-0.53)	0.17 (0.09-0.27)	9.5	
2 més	0.60 (0.47-0.72)	0.16 (0.02-0.43)	19.0	
3 més	0.45 (0.29-0.59)	0.26 (0.13-0.41)	9.0	0.106

/Continua...

Taula 4.27. /Continuació.

	Probabilitat de supervivència als 12 mesos (IC 95%)	Probabilitat de supervivència als 60 mesos (IC 95%)	Supervivència mediana	p ¹
Via d'ingrés				
Urgències	0.42 (0.34-0.49)	0.19 (0.13-0.27)	8.2	<0.01
Pogramat	0.65 (0.54-0.75)	0.34 (0.23-0.46)	30.1	
Iniciativa de l'ingrés				
Pròpia	0.41 (0.22-0.59)	0.06 (0.01-0.20)	5.9	0.039
Familiar o amic	0.36 (0.20-0.52)	0.26 (0.13-0.42)	6.5	
Metge 1 ^a visita	0.50 (0.37-0.62)	0.27 (0.16-0.40)	15.1	
Altres metges/inferm.	0.55 (0.45-0.63)	0.28 (0.19-0.36)	16.9	
Diagnòstic d'ingrés				
Neoplàsia	0.59 (0.50-0.66)	0.28 (0.21-0.37)	19.5	0.001
No neoplàsia	0.41 (0.26-0.56)	0.17 (0.05-0.35)	9.2	
Inespecífic	0.31 (0.19-0.43)	0.15 (0.06-0.28)	5.0	

¹ Prova de Log-rank

4.6 Associació de les diferents variables amb la mortalitat

Després de l'anàlisi de la supervivència presentada, s'ha avaluat l'associació de les diferents variables amb la mortalitat, mitjançant el models de riscos proporcionals de Cox, que proporciona una estimació del risc relatiu (RR) per a les variables incloses en el model. En les taules que segueixen (taules 4.27 a 4.30) es presenten els RRs de morir per a les variables sociodemogràfiques, variables relacionades amb el càncer, amb els primers símptomes i la seva cronologia, i amb el procés assistencial. Per a cada variable s'han ajustat dos models de regressió: en la primera columna de les taules els RRs estan ajustats per edat (3 categories), sexe i sèrie d'inclusió, i en la segona columna, a més a més, per la localització del càncer i l'estadi tumoral. Com s'ha explicat anteriorment (apartat 3.5.3.4), les estimacions obtingudes en l'anàlisi de la supervivència crua (apartat 4.5) amb les que es presenten a continuació serveixen per acabar d'establir les relacions entre les diferents variables i la mortalitat, la identificació de confusors i modificació de l'efecte o interacció, i així construir els models finals, amb la inclusió de l'ISD, ISV i IVD, i les variables que s'han presentat com a rellevants o significatives. Quan els RRs han presentat uns valors suggerents de tendència lineal s'ha calculat el test de tendència, que es presenta també a les mateixes taules.

Variabls sociodemogràfiques i antecedents personals. Com es pot observar a la taula 4.28, el sexe dels pacients no es va associar a un major o menor risc de morir. L'edat dels pacients sí que es presenta com a factor determinant de la mort, encara més si es té en compte la localització de la neoplàsia i el seu estadi. El RR de morir va ser 1.9 i 2.9 vegades més gran pels pacients de 66-75 anys i de més de 76 anys respecte als pacients de 65 anys o menors, amb una tendència lineal estadísticament significativa. Es va observar també un tendència en el del RR segons classe social que desapareix quan ajustem per localització i estadi a més a més de per l'edat, sexe i sèrie d'inclusió. Tanmateix, l'excés de risc per a les classes socials III i IV-V (al voltant del 30%) no és estadísticament significatiu (taula 4.28). No es van observar RRs diferents de la unitat segons la situació laboral ni els antecedents familiars de càncer. Respecte als antecedents patològics, es va apreciar un increment del risc de morir amb la seva presència: els pacients amb tres o més antecedents patològics van presentar dues vegades més risc de morir (RR=1.98; IC 95%: 1.18-3.33) en comparació amb els pacients sense cap mena d'antecedents patològics (test de tendència: $p < 0.05$).

Taula 4.28. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons les característiques sociodemogràfiques i antecedents personals.

	RR (IC 95%) ¹	RR (IC 95%) ²
Sexe		
Homes	1 ³	1 ³
Dones	0.93 (0.68 - 1.26)	1.07 (0.76 - 1.48)
Edat (anys)		
≤ 65	1 ³	1 ³
66-75	1.41 (0.98 - 2.04)	1.90 (1.26 - 2.85)
≥ 76	1.72 (1.20 - 2.24)	2.86 (1.92 - 4.23)
<i>χ² de tendència (1 g.l.)</i>	8.9 [p=0.03]	27.6 [p<0.01]
Nivell d'estudis		
Univ/Batx/FP	1 ³	1 ³
Primària	1.65 (1.06 - 2.58)	1.19 (0.76 - 1.88)
Llegir/escriure	1.33 (0.79 - 2.25)	1.48 (0.86 - 2.53)
Analfabets	1.28 (0.71 - 2.29)	0.83 (0.44 - 1.55)
Classe social		
I - II	1 ³	1 ³
III	1.25 (0.54 - 2.88)	1.24 (0.53 - 2.86)
IV - V	1.86 (0.91 - 3.81)	1.36 (0.65 - 2.81)
<i>χ² de tendència (1 g.l.)</i>	5.2 [p=0.02]	0.8 [p=0.38]
Situació laboral		
Actiu	1 ³	1 ³
Jubilat	1.11 (0.61 - 2.03)	1.10 (0.60 - 1.99)
Altres	1.27 (0.70 - 2.31)	1.11 (0.60 - 2.03)
Antecedents familiars de càncer		
No	1 ³	1 ³
Si	0.93 (0.67 - 1.29)	1.09 (0.78 - 2.03)
Antecedents patològics		
0	1 ³	1 ³
1	0.95 (0.58 - 1.56)	1.15 (0.69 - 1.93)
2	1.15 (0.69 - 1.93)	1.43 (0.84 - 2.44)
3	1.38 (0.84 - 2.26)	1.98 (1.18 - 3.33)
<i>χ² de tendència (1 g.l.)</i>	3.3 [p=0.07]	9.1 [p=0.003]

¹ Ajustat (si procedeix) per edat, sexe i sèrie d'inclusió mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox.

² Ajustat (si procedeix) per edat, sexe, sèrie d'inclusió, localització tumoral i estadi mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox.

³ Categoria de referència.

Característiques del càncer i intenció del tractament. Com es podia esperar a priori, la localització del càncer es va relacionar amb la supervivència. El RR pels pacients amb càncer d'esòfag va ser entre un 70% i 80% més elevat que pels pacients amb càncer d'estómac, còlon o recte ($p < 0.05$). Igualment, la disseminació de la neoplàsia es va relacionar significativament amb la mortalitat: el RR pels pacients amb la malaltia en estadi regional o disseminada a distància va ser de 1.7 i 5.3, amb una tendència lineal també estadísticament significativa (taula 4.29). Les neoplàsies mal diferenciades van presentar un RR major que les moderadament diferenciades i les ben diferenciades (categoria de referència), amb una tendència lineal també significativa. Pel que fa a la intenció del tractament, el risc de morir en els pacients en que va ser radical va ser un 70% menor respecte als pacients en els que la intenció va ser pal·liativa.

Primers símptomes i cronologia d'aparició. Respecte al tipus de primer símptoma, cal fer notar que si bé en el model ajustat per edat, sexe i sèrie d'inclusió els RRs dels diferents grups de símptomes van estar per sota de la unitat, quan es va ajustar també per la localització de la neoplàsia i l'estadi, els RRs van augmentar i es van situar voltant d'1.3, sense ser estadísticament significatius. Aquest canvi en el sentit dels RRs es deu al fet que els símptomes estan íntimament relacionats amb el tipus de neoplàsia, com es va posar de manifest a l'apartat 5.1.2.4. Pel que fa al nombre de símptomes fins a la primera visita i el temps d'aparició de tota la simptomatologia, no es va apreciar cap increment o disminució notable del RR. Segons la velocitat d'aparició dels símptomes, tampoc va apareixer un clar patró en els RRs, tot i que van ser lleugerament majors en els pacients amb una velocitat més gran però sense arribar a la significació estadística (taula 4.30).

Interval primer símptoma-diagnòstic. El RR cru de morir va presentar una funció de U invertida: prenent com a categoria de referència els pacients amb un ISD fins a 2.5 mesos, els RRs van ser de 1.17, 1.15 i 0.72 per a ISDs entre 2.5 i 6 mesos, de 6 a 12 mesos, i més gran de 12 mesos, respectivament (figura 4.10). Cap d'aquests RRs va ser estadísticament significatiu. Quan es va ajustar per edat, sexe i sèrie d'inclusió els RRs van atenuar-se lleugerament (taula 4.30). Tots els RRs van estar per sota de la unitat (0.95, 0.84, 0.84, segons les categories anteriors) quan es va ajustar a més a més per localització tumoral i estadi, sense tendència lineal.

Taula 4.29. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons les característiques del càncer i la intenció del tractament.

	RR (IC 95%) ¹	RR (IC 95%) ²
Localització		
Esòfag	1 ³	1 ³
Estómac	0.45 (0.28 - 0.75)	0.32 (0.19 - 0.55)
Còlon	0.27 (0.16 - 0.45)	0.22 (0.13 - 0.37)
Recte	0.29 (0.17 - 0.50)	0.25 (0.14 - 0.42)
Estadi tumoral		
Local	1 ³	1 ³
Regional	1.57 (1.09 - 2.27)	1.74 (1.20 - 2.55)
Disseminat	4.75 (3.10 - 7.26)	5.28 (3.43 - 8.13)
χ^2 de tendència (1 g.l.)	48.0 [p<0.01]	38.9 [p<0.01]
Tipus histològic		
Sense confirmació	1 ³	1 ³
Adenocarcinoma	0.34 (0.19 - 0.61)	0.32 (0.07 - 1.54)
Carc. escamós	0.87 (0.45 - 1.67)	0.46 (0.25 - 0.82)
Grau de diferenciació		
Ben diferenciat	1 ³	1 ³
Moderadament dif.	1.01 (0.61 - 1.68)	1.57 (0.90 - 2.75)
Mal diferenciat	3.01 (1.61 - 5.64)	3.55 (1.77 - 7.15)
χ^2 de tendència (1 g.l.)	10.8 [p<0.01]	12.8 [p<0.01]
Intenció del tractament⁴		
Pal·liatiu	1 ³	1 ³
Radical	0.19 (0.14 - 0.27)	0.29 (0.20 - 0.43)

¹ Ajustat <per edat, sexe i sèrie d'inclusió mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox.

² Ajustat (si procedeix) per edat, sexe, sèrie d'inclusió, localització tumoral i estadi mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox; ³ Categoria de referència; ⁴ RR obtingut mitjançant un model de regressió logística no condicional ja que aquesta variable no compleix l'assumpció de proporcionalitat en el temps (veure apartat 3.4.3.5). Ajustat per les mateixes variables que els altres models.

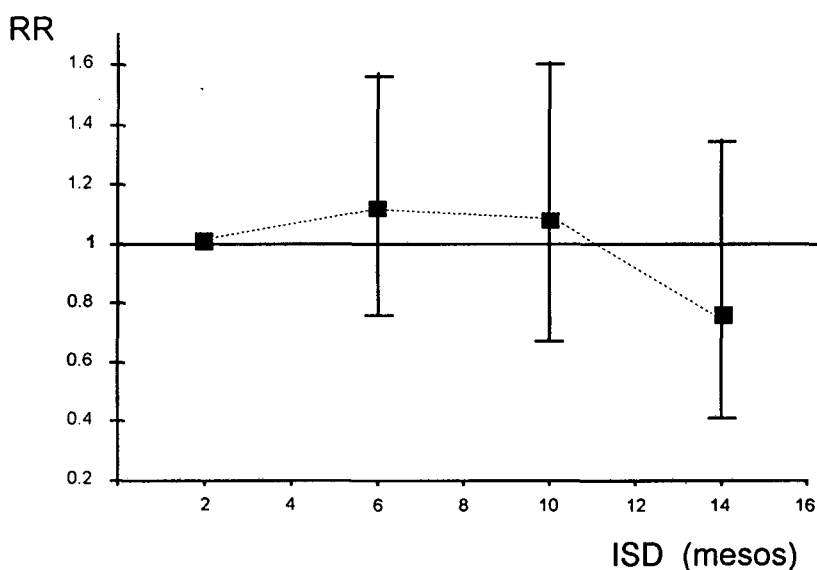


Figura 4.10. Funció de risc de l'ISD.

Taula 4.30. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons els primers símptomes i la seva cronologia.

	RR (IC 95%) ¹	RR (IC 95%) ²
Tipus de primer símptoma (agrupats)		
S. digestius alts	1 ³	1 ³
S. digestius baixos	0.42 (0.26 - 0.67)	1.30 (0.63 - 2.68)
Síndrome tòxica	0.68 (0.41 - 1.15)	1.35 (0.72 - 2.53)
Dolor abdominal	0.53 (0.32 - 0.87)	1.27 (0.68 - 2.38)
Altres	0.46 (0.25 - 0.83)	0.99 (0.50 - 1.98)
Nombre de símptomes fins a la 1 ^a visita		
1 símptoma	1 ³	1 ³
2-3 símptomes	0.98 (0.68 - 1.40)	0.76 (0.53 - 1.12)
≥ 4 símptomes	1.36 (0.94 - 1.96)	1.27 (0.87 - 1.83)
χ^2 de tendència (1 g.l.)	2.4 [p=0.118]	1.30 [p=0.253]
Temps d'aparició de tota la simptomatologia		
Fins 1 setmana	1 ³	1 ³
Fins 1 mes	0.77 (0.43 - 1.36)	0.76 (0.42 - 1.37)
Fins 3 mesos	0.95 (0.62 - 1.44)	0.89 (0.58 - 1.37)
Més de 3 mesos	1.09 (0.76 - 1.57)	0.99 (0.68 - 1.45)
Velocitat d'aparició dels símptomes		
< 1 símptoma/mes	1 ³	1 ³
1-2 símptomes/mes	1.38 (0.97 - 1.96)	1.28 (0.88 - 1.83)
> 2 símptomes/mes	1.11 (0.77 - 1.61)	1.14 (0.77 - 1.67)
Interval Síntoma-Diagnòstic		
Fins 2.5 mesos	1 ³	1 ³
2.5 - 6 mesos	1.10 (0.77 - 1.57)	0.95 (0.66 - 1.36)
6 - 12 mesos	1.03 (0.67 - 1.60)	0.84 (0.54 - 1.32)
> 12 mesos	0.75 (0.41 - 1.35)	0.84 (0.46 - 1.55)
Interval Síntoma-Visita		
Fins 1 setmana	1 ³	1 ³
1 - 4 setmanes	1.01 (0.65 - 1.55)	1.01 (0.65 - 1.36)
4 setm. - 3 mesos	1.43 (0.96 - 2.13)	1.28 (0.86 - 1.93)
> 3 mesos	0.93 (0.60 - 1.44)	0.83 (0.53 - 1.30)
Interval Primera Visita-Diagnòstic		
Fins 3 setmanes	1 ³	1 ³
3 setm. - 2 mesos	1.21 (0.79 - 1.85)	1.41 (0.91 - 2.19)
2 - 4 mesos	1.33 (0.86 - 2.06)	1.41 (0.90 - 2.21)
> 4 mesos	1.09 (0.70 - 1.69)	1.30 (0.83 - 2.04)

¹ Ajustat per edat, sexe i sèrie d'inclusió mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox.

² Ajustat per edat, sexe, sèrie d'inclusió, localització tumoral i estadi mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox.

³ Categoria de referència.

Interval primer símptoma-primera visita. Segons les categories d'ISV (quartils aproximats), sols es va evidenciar un increment del RR de morir per als pacients amb un interval entre 4 setmanes i 3 mesos (RR=1.43; IC 95%: 0.96-2.13) (taula 4.30). Quan es va tenir en compte la localització del càncer i la seva disseminació, aquest RR es va fer menor (RR=1.28) i el límit inferior de l'interval de confiança va incloure amb escreix el valor nul.

Interval primera visita-diagnòstic. En comparació amb els pacients amb un IVD fins a 3 setmanes, un interval fins a 2 mesos i entre 2 i 4 mesos es va associar amb un cert excés de risc (RR=1.21 i 1.33; $p>0.05$). En ajustar per la localització del càncer i l'estadi tumoral, els RRs van augmentar fins a 1.41 (per la segona i tercera categoria) i fins a 1.30 per la darrera, sense que aquests RRs, però, fossin estadísticament significatius.

Procés assistencial. El RR de morir va ser un 15% inferior per als pacients que van pensar que el primer símptoma de la malaltia corresponia a una nova malaltia. Aquesta disminució del risc, però, no va ser estadísticament significativa (RR=0.85; IC 95%: 0.60-1.21). Com s'observa a la taula 4.31, els RRs no van mostrar diferències segons el malalt hagués anat al metge o no a casusa del primer símptoma, la iniciativa de la visita al primer metge, el tipus de metge visitat, el lloc d'aquesta visita i les accions del metge durant la primera visita. El RR de morir va ser un 25% menor quan el metge en la primera visita no va prescriure cap medicament. Aquesta reducció del risc va estar al límit de la significació estadística (IC 95%: 0.55-1.02). Tampoc s'evidencien diferències segons si el primer metge va derivar el pacient o no, segons la satisfacció de la visita, el nombre de visites al primer metge o el nombre de metges vists fins a l'ingrés (taula 4.31). El RR va ser de 1.61 (IC 95%: 1.15-2.25) quan els pacients van ingressar a l'hospital pel servei d'urgències, respecte a l'ingrés de manera programada. Aquest excés de risc va ser evident tant en el model ajustat per edat, sexe i sèrie d'inclusió com quan es va tenir en compte, a més a més, el tipus de neoplàsia i la seva disseminació. Donada la possible relació entre la mortalitat operatòria i el fet d'ingressar urgentment (en un estat més compromès que un pacient que ingressi de manera programada) es van excloure els pacients morts ($n=31$) durant el primer mes de seguiment. Els resultats van ser similars als presentats: RR=1.70 (IC 95%: 1.19-2.41) en el model ajustat per edat, sexe i sèrie d'inclusió; i RR=1.55 (IC95%: 1.08-2.22) quan es va ajustar a més a més per localització i estadi tumoral. Es va apreciar també una disminució del risc (40%) al límit de la significació estadística quan la iniciativa de l'ingrés va correspondre a un metge o infermera. Aquells pacients en que el diagnòstic d'ingrés a l'hospital va ser

inespecífic van presentar un RR gairebé dues vegades més alt que aquells pacients en els que ja se sospitava una neoplàsia (RR=1.97; IC95%:1.33-2.92).

Taula 4.31. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons diferents variables relacionades amb el procés assistencial (1ª visita al metge i ingrés).

	RR (IC 95%) ¹	RR (IC 95%) ²
Importància del pacient al primer símptoma		
Cap importància	1 ³	1 ³
Malaltia anterior	0.77 (0.52 - 1.17)	0.78 (0.50 - 1.20)
Nova malaltia	0.86 (0.62 - 1.21)	0.85 (0.60 - 1.21)
Visita al metge a causa del primer símptoma		
Sí	1 ³	1 ³
No	1.03 (0.74 - 1.44)	1.11 (0.79 - 1.57)
Iniciativa de la visita		
Pròpia del pacient	1 ³	1 ³
D'altri	1.08 (0.80 - 1.45)	1.10 (0.80 - 1.50)
Tipus de metge visitat		
General	1 ³	1 ³
Especialista	0.87 (0.56 - 1.35)	1.15 (0.73 - 1.80)
Lloc de la visita		
Ambulatori	1 ³	1 ³
Urgències	0.97 (0.69 - 1.37)	0.93 (0.66 - 1.33)
Accions del metge		
Anamnesi	1 ³	1 ³
Anamn.+exploració	1.08 (0.77 - 1.50)	1.09 (0.77 - 1.52)
Prescripció		
Sí	1 ³	1 ³
No	0.85 (0.63 - 1.14)	0.75 (0.55 - 1.02)
Derivació pel 1r metge		
Sí	1.09 (0.80 - 1.48)	0.93 (0.68 - 1.28)
No	1 ³	1 ³
Satisfacció amb la visita		
Molt poca/poca	1 ³	1 ³
Força	0.84 (0.56 - 1.27)	0.75 (0.49 - 1.15)
Molta	0.74 (0.48 - 1.14)	0.83 (0.54 - 1.30)
Nombre de visites al mateix metge		
Cap altra visita	1 ³	1 ³
1	1.05 (0.74 - 1.49)	1.03 (0.72 - 1.47)
2	0.77 (0.43 - 1.36)	0.91 (0.51 - 1.61)
≥ 3	1.00 (0.71 - 1.58)	1.07 (0.66 - 1.71)
Nombre de metges vistos fins a l'ingrés		
Només ell primer	1 ³	1 ³
1 més	1.57 (1.06 - 2.32)	1.69 (1.13 - 2.52)
2 més	0.93 (0.60 - 1.46)	0.98 (0.62 - 1.53)
3 més	1.14 (0.71 - 1.85)	1.12 (0.69 - 1.81)

/Continua...

Taula 4.31. /Continuació.

	RR (IC 95%) ¹	RR (IC 95%) ²
Via d'ingrés		
Programat	1 ³	1 ³
Urgències	1.78 (1.28 - 2.48)	1.61 (1.15 - 2.25)
Iniciativa de l'ingrés		
Pròpia	1 ³	1 ³
Familiar o amic	0.69 (0.38 - 1.25)	1.04 (0.56 - 1.91)
Metge 1 ^a visita	0.50 (0.29 - 0.83)	0.60 (0.35 - 1.03)
Altre metge/inferm.	0.49 (0.31 - 0.78)	0.63 (0.39 - 1.02)
Diagnòstic d'ingrés		
Neoplàsia	1 ³	1 ³
No neoplàsia	1.25 (0.83 - 1.89)	1.67 (1.09 - 2.57)
Inespecífic	2.05 (1.43 - 2.96)	1.97 (1.33 - 2.92)

¹ Ajustat per edat, sexe i sèrie d'inclusió mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox.

² Ajustat per edat, sexe, sèrie d'inclusió, localització tumoral i estadi mitjançant el model de riscos proporcionals de Cox.

³ Categoria de referència.

4.7 Associació de l'ISD amb la mortalitat

A la taula 4.32 es presenten una sèrie de models que inclouen, de manera fixa, l'ISD com a variable independent de principal interès, i el sexe, l'edat, la classe social i la sèrie d'inclusió com a variables fixes d'ajustament. A partir d'aquest model "base" (model A), es va realitzar un ajustament segons les variables que s'han mostrat relacionades amb la mortalitat o amb l'ISD en les anàlisis anteriors, per tal d'establir la seva relació amb la mortalitat i influència sobre l'ISD. Donada la forta influència de la localització del càncer i de l'estadi, en aquests models no s'ha ajustat per aquestes variables, l'efecte de les quals es té en compte, però, en els models finals presentats a la taula 4.33. A la taula, per simplificar l'exposició dels resultats, es mostren sempre els RRs de l'ISD i l'edat, amb els RRs de les altres variables d'ajustament. Es mostra també la bondat d'ajust dels succesius models, amb la seva significació estadística respecte al model A (taula 4.32 i 4.33) o respecte al model teòric saturat (taules 4.34 i 4.35).

En els succesius models ajustats que es presenten a la taula 4.32 s'observen les variacions en els RRs associats a l'ISD. La presència del grau de diferenciació en el model no va provocar unes grans variacions en els estimadors, tot i l'atenuació del RR per a la segona i tercera categoria d'ISD (model B). Quan es van tenir en compte les variables relacionades amb els primers símptomes i la seva cronologia (tipus de primer símptoma, temps d'aparició dels símptomes, nombre de símptomes; model C), es va observar una atenuació major dels RR (tots es van fer inferiors a la unitat), que es pot deure a certa co-linearitat entre el temps d'aparició dels símptomes i l'ISD. En el model D es va mantenir el tipus de símptomes però es va incloure la velocitat d'aparició dels símptomes en comptes dels temps d'aparició i el número de símptomes. Tot i que l'efecte sobre l'ISD podria ser similar (ja que la velocitat d'aparició dels símptomes és el número de símptomes fins el diagnòstic dividit pel temps transcorregut), els RRs es van incrementar lleugerament per sobre del valor nul (sense que siguin tampoc estadísticament significatius). Cal fer notar que els intervals de confiança d'aquests RRs es fan molt més amples. Quan es va treure el tipus de símptomes d'aquest model, mantenint la velocitat d'aparició, els RRs no van patir cap modificació manifesta (model no mostrat). La importància del pacient al primer símptoma, la visita al metge a causa del primer símptoma o la iniciativa de la primera visita no van afectar els estimadors de l'ISD, i els RRs d'aquestes pròpies variables no va ser diferent d'1 (model E). Tampoc es van apreciar canvis importants en introduir el nombre de visites al mateix metge o el

nombre de metges visitats fins a l'ingrés (model F). En el model G, es van introduir les variables via d'ingrés a l'hospital, iniciativa de l'ingrés i diagnòstic de sospita a l'ingrés, i es van obtenir uns RRs per a l'ISD similars als obtinguts en l'anàlisi crua.

A partir dels models anteriors s'ha seleccionat les variables que estaven relacionades amb la mortalitat o bé amb el propi ISD i podien actuar com a confusors en les relacions observades. Les variables seleccionades han estat el grau de diferenciació, el tipus de primer símptoma, el nombre de símptomes fins a la primera visita, la via d'ingrés a l'hospital i el diagnòstic de sospita en ingressar, a més a més de les variables incloses en el model base (edat, sexe, classe social i sèrie d'inclusió). Després d'ajustar aquest model (model A, taula 4.33), s'ha ajustat per la localització tumoral, per l'estadi i per totes dues variables simultàniament. Per simplificar l'exposició dels resultats, tan sols es mostren els tests de tendència en aquest darrer model (model D, taula 4.33).

En el model A (taula 4.33) s'observa una funció de risc de l'ISD similar a la del model més senzill (figura RR-ISD), amb forma de U invertida: el RR va augmentar lleugerament en la segona categoria de risc (RR=1.11) per disminuir en la tercera i quarta categories (RRs=1.02 i 0.76, respectivament). En ajustar a més a més per localització tumoral (model B), els RRs per a les categories d'ISD van atenuar-se, fins i tot més que quan es va ajustar per estadi tumoral (model C). L'efecte d'ajustar per totes dues variables simultàniament (model D) va resultar en una atenuació dels RRs, que es van fer tots inferiors a la unitat, i van disminuir a mesura que augmenta l'ISD, sense que estadísticament es fes evident una tendència lineal (χ^2 de tendència=0.2; $p=0.59$).

Pel que fa a la resta de variables en el model D (taula 4.33), observem que l'edat es va associar fortament amb el risc de morir, amb RRs de 2.3 i 3.2 pels pacients en el grup d'edat de 66 a 75 anys i de ≥ 76 anys, respecte als ≤ 65 anys. Tant els RRs com la tendència lineal és estadísticament significativa. Els pacients amb una neoplàsia mal diferenciada tenen també un pitjor pronòstic, amb un RR tres vegades més gran que els pacients amb neoplàsies ben diferenciades. La simptomatologia inicial, en ajustar per localització tumoral, no va mostrar el mateix patró que en els models sense ajustar per aquesta variable (models C i D de la taula 4.32 i models A i C de la taula 4.33). Això és degut a l'íntima relació entre el tipus de símptomes i la neoplàsia. Cap grup de símptomes va presentar un RR estadísticament significatiu, si bé cal fer notar que els pacients amb símptomes digestius baixos van tenir el RR més elevat (model D, taula 4.33). El nombre

de símptomes fins a la primera visita, que va estar associat amb la mortalitat en models anteriors (taula 4.30, i model C de la taula 4.32), no va presentar cap increment o disminució del risc aparent, sense que s'evidenciés tampoc cap tendència significativa. En aquest darrer model, l'ingrés a l'hospital a través del servei d'urgències va mostrar també un excés de risc al límit de la significació estadística (RR=1.39; IC 95%: 0.94-2.04). Respecte al diagnòstic de sospita a l'ingrés, en els pacients en que no es va presumir la neoplàsia es va apreciar un RR més elevat, que arriba a 1.71 (IC 95%: 1.11-2.63) quan el diagnòstic va ser inespecífic. Com ja s'havia observat prèviament (taula 4.29), el RR pels pacients amb càncer d'esòfag va ser gairebé un 80% més elevat que pels pacients amb càncer d'estómac, còlon o recte ($p < 0.05$). De la mateixa manera, la disseminació de la neoplàsia es va presentar com una de les variables predictores de la supervivència, amb RRs de 1.68 i 6.09 per als estadis regional i disseminat, respectivament (χ^2 de tendència=46.4; $p < 0.01$).

Donada la importància de la localització del càncer i de l'estadi tumoral en el pronòstic de la malaltia, s'ha ajustat models específics per a cada tipus de càncer, a partir de les variables del model C de la taula 4.33. A causa del baix nombre de pacients en estratificar segons la localització de la neoplàsia i la seva relació amb el tipus de primer símptoma, els models per a esòfag i recte presentaven intervals de confiança molt amples o bé no convergien i es va agrupar esòfag i estómac d'una banda i còlon i recte de l'altra, per tal d'intentar ajustar el models. Tot i convergir, el model per esòfag i estómac tenia una bondat d'ajust dolenta que es reflectia en uns intervals de confiança molt irregulars, que millorava en treure del model l'estadi tumoral, i el model per a còlon i recte tampoc arribava a convergir, per la relació entre la localització i el tipus de primer símptoma (matriu singular). Així, com recull la taula 4.34, es van ajustar dos models, un per esòfag i estómac, i altre per còlon i recte, amb les variables del model final (model D, taula 4.33) sense incloure el tipus de primer símptoma ni la localització tumoral. A la taula 4.35 es presenten els mateixos models per als tres estadis de disseminació de la neoplàsia.

Com es pot observar a la taula 4.34, van aparèixer certes diferències entre els RRs per al model per a esòfag i estómac respecte al model per a còlon i recte. En primer lloc, els RRs per a l'ISD en el model per a esòfag i estómac van seguir el patró descrit fins ara: des de la unitat per a un ISD fins a 6 mesos, els RRs es van fer inferiors a 1, arribant a 0.44 per a un ISD >12 mesos. Aquest descens va ser el més acusat dels observats fins el moment, tot i que ni el RR ni la tendència (χ^2 de tendència=2.51;

$p=0.11$) van ser estadísticament significatius. De manera diferent, en el model per a còlon i recte, els RRs per a l'ISD van oscil·lar al voltant de la unitat, sense observar-se una disminució del risc en la darrera categoria d'ISD. En aquest mateix model, l'efecte de l'edat va continuar essent important (similar a l'observat al model D de la taula 4.33) mentre que en el model per a esòfag i estómac l'edat va perdre tot efecte. Aquest fenomen es va manifestar també per al grau de diferenciació. Per a la variable nombre de símptomes fins a la primera visita es va observar també un comportament diferent en els dos models. Mentre que per a esòfag i estómac el patró dels RRs va ser similar a aquell vist quan s'analitzaven tots els pacients conjuntament, per a còlon i recte es va observar un lleuger increment en el risc amb un major nombre de símptomes (χ^2 de tendència=1.6; $p=0.21$). Respecte a la via i el diagnòstic d'ingrés a l'hospital, el seu efecte es va mantenir, tot i que lleugerament atenuat, en els dos models ajustats (taula 4.34).

Quan es va estratificar per estadi tumoral (taula 4.35), es va manifestar també un canvi en els RRs de les diferents categories d'ISD. En els estadis local i regional, el patró dels RRs va recordar la funció en U invertida observada anteriorment (figura RR-*ISD*), si bé els RRs van ser majors. A l'estadi disseminat, però, els RRs van tenir una forma diferent, essent inferiors a la unitat en les categories intermitges d'ISD i de 1.44 (IC 95%: 0.30-6.77) quan l'ISD va ser >12 mesos. Aquest increment, tot i que sense arribar a la significació estadística, va ser un fenomen no observat en els models anteriors, àdhuc quan s'ajustava per estadi tumoral. Per comprovar la possible existència d'una interacció entre ISD i estadi tumoral, es va ajustar un model amb el terme d'interacció, que va resultar estadísticament no significativa ($LRS_{[6]}=5.9$; $p=0.425$).

Taula 4.32. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISD i diferents variables seleccionades¹

	Model A	Model B	Model C	Model D
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Diagnòstic				
Fins 2.5 mesos	¹²	¹²	¹²	¹²
2.5 - 6 mesos	1.08 (0.74-1.56)	1.02 (0.69-1.49)	0.96 (0.63-1.46)	1.12 (0.66-1.89)
6 - 12 mesos	0.98 (0.62-1.55)	0.88 (0.55-1.40)	0.70 (0.40-1.23)	1.18 (0.61-2.29)
> 12 mesos	0.76 (0.42-1.39)	0.76 (0.41-1.40)	0.59 (0.29-1.18)	1.02 (0.47-2.23)
Edat (anys)				
≤ 65	¹²	¹²	¹²	¹²
66-75	1.39 (0.96-2.02)	1.49 (1.02-2.18)	1.63 (1.10-2.41)	1.56 (1.05-2.30)
≥ 76	1.74 (1.21-2.52)	2.38 (1.64-3.46)	2.02 (1.36-3.01)	2.01 (1.36-2.99)
Grau de diferenciació				
Ben diferenciat	--	¹²	--	--
Moderadament dif.		0.94 (0.56-1.59)		
Mal diferenciat		2.30 (1.22-4.36)		
Tipus de primer símptoma (agrupats)				
S. digestius alts	--	--	¹²	¹²
S. digestius baixos			0.39 (0.24-0.65)	0.46 (0.28-0.76)
Síndrome tòxica			0.60 (0.35-1.04)	0.66 (0.39-1.13)
Dolor abdominal			0.53 (0.32-0.89)	0.57 (0.34-0.95)
Altres			0.44 (0.24-0.82)	0.46 (0.25-0.85)
Temps d'aparició de tots els símptomes				
Fins 1 setmana	--	--	¹²	--
Fins 1 mes			0.67 (0.36-1.22)	
Fins 3 mesos			0.79 (0.50-1.24)	
Més de 3 mesos			1.35 (0.86-2.12)	
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita				
1 símptoma	--	--	¹²	--
2-3 símptomes			1.00 (0.68-1.47)	
≥ 4 símptomes			1.53 (1.04-2.27)	
Velocitat d'aparició dels símptomes				
< 1 símptoma/mes	--	--	--	¹²
1-2 símptomes/mes				1.46 (0.94-2.26)
> 2 símptomes/mes				1.20 (0.64-2.21)
<i>Deviance</i>	1691.7	1588.7	1668.7	1677.8
<i>LRS (g.l)³</i>	17.1(9)	103 (3)	23.0 (9)	13.9 (6)
<i>p</i>	0.047	<0.001	0.006	0.030

/Continua...

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula.

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

Taula 4.32. /Continuació.

	Model E	Model F	Model G
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Diagnòstic			
Fins 2.5 mesos	1.09 ¹² (0.74-1.60)	1.06 ¹² (0.72-1.55)	1.16 ¹² (0.79-1.69)
2.5 - 6 mesos	1.00 (0.63-1.58)	0.97 (0.61-1.55)	1.08 (0.68-1.71)
6 - 12 mesos	0.77 (0.42-1.42)	0.81 (0.43-1.50)	0.89 (0.48-1.64)
> 12 mesos			
Edat (anys)			
≤ 65	1.40 ¹² (0.96-2.05)	1.49 ¹² (1.01-2.18)	1.38 ¹² (0.95-2.02)
66-75	1.72 (1.19-2.48)	1.79 (1.24-2.60)	1.68 (1.16-2.44)
≥ 76			
Importància del pacient al primer símptoma			
Cap importància	0.79 ¹² (0.52-1.20)	--	--
Malaltia anterior	0.95 (0.65-1.39)		
Nova malaltia			
Visita al metge a causa del primer símptoma			
Sí	1.03 ¹² (0.72-1.48)	--	--
No			
Iniciativa de la visita			
Pròpia del pacient	1.03 ¹² (0.76-1.41)	--	--
D'altri			
Nombre de visites al mateix metge			
Cap altra visita	--	0.95 ¹² (0.66-1.37)	--
1		0.67 (0.38-1.20)	
2		0.92 (0.56-1.51)	
≥ 3			
Nombre de metges vistos fins a l'ingrés			
Només el primer	--	1.67 ¹² (1.11-2.51)	--
1 més		1.00 (0.63-1.57)	
2 més		1.19 (0.72-1.97)	
3 més			
Via d'ingrés			
Programat	--	--	1.40 ¹² (0.95-2.04)
Urgències			
Iniciativa de l'ingrés			
Pròpia/Familiar/Amic	--	--	0.80 ¹² (0.55-1.17)
Metge/inferm.			
Diagnòstic d'ingrés			
Neoplàsia	--	--	1.08 ¹² (0.69-1.69)
No neoplàsia			1.80 (1.20-2.69)
Inespecífic			
<i>Deviance</i>	1690.5	1681.9	1669.7
<i>LRS (g.l)³</i>	1.2 (4)	9.8 (6)	22.0 (4)
<i>p</i>	0.878	0.133	<0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula.

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio statistic (graus de llibertat)

Taula 4.33. Models finals. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISD i diferents variables seleccionades¹

	Model A	Model B	Model C	Model D
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Diagnòstic				
Fins 2.5 mesos	¹²	¹²	¹²	¹²
2.5 - 6 mesos	1.11 (0.76-1.62)	0.99 (0.68-1.46)	1.09 (0.74-1.59)	0.93 (0.63-1.38)
6 - 12 mesos	1.02 (0.64-1.63)	0.94 (0.59-1.51)	0.98 (0.61-1.57)	0.95 (0.59-1.53)
> 12 mesos	0.76 (0.41-1.42)	0.68 (0.36-1.27)	0.89 (0.48-1.68)	0.82 (0.43-1.53)
				χ^2 tend.: 0.2 p=0.59
Edat (anys)				
≤ 65	¹²	¹²	¹²	¹²
66-75	1.69 (1.13-2.53)	1.88 (1.23-2.88)	1.91 (1.27-2.87)	2.31 (1.48-3.59)
≥ 76	2.22 (1.48-3.33)	2.43 (1.60-3.71)	2.79 (1.84-4.21)	3.23 (2.10-4.99)
				χ^2 tend.: 28.2 p<0.01
Grau de diferenciació				
Ben diferenciat	¹²	¹²	¹²	¹²
Moderadament dif.	0.94 (0.55-1.58)	0.97 (0.58-1.65)	1.31 (0.76-2.26)	1.50 (0.85-2.65)
Mal diferenciat	2.41 (1.23-4.69)	1.95 (0.98-3.86)	3.78 (1.89-7.59)	3.17 (1.55-6.50)
				χ^2 tend.: 20.8 p<0.01
Tipus de primer símptoma (agrupats)				
S. digestius alts	¹²	¹²	¹²	¹²
S. digestius baixos	0.60 (0.35-1.02)	1.28 (0.60-2.72)	0.63 (0.37-1.08)	1.79 (0.82-3.92)
Síndrome tòxica	0.67 (0.38-1.16)	1.23 (0.65-2.36)	0.55 (0.32-0.96)	1.22 (0.62-2.37)
Dolor abdominal	0.62 (0.37-1.07)	1.25 (0.64-2.42)	0.65 (0.38-1.12)	1.58 (0.80-3.12)
Altres	0.42 (0.22-0.78)	0.75 (0.36-1.55)	0.48 (0.25-0.89)	1.05 (0.50-2.22)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita				
1 símptoma	¹²	¹²	¹²	¹²
2-3 símptomes	0.90 (0.61-1.32)	0.82 (0.55-1.23)	0.83 (0.57-1.22)	0.75 (0.50-1.12)
≥ 4 símptomes	1.17 (0.79-1.75)	1.18 (0.79-1.76)	1.12 (0.75-1.66)	1.12 (0.76-1.66)
				χ^2 tend.: 0.3 p=0.58
Via d'ingrés				
Programat	¹²	¹²	¹²	¹²
Urgències	1.26 (0.86-1.84)	1.30 (0.88-1.91)	1.38 (0.94-2.03)	1.39 (0.94-2.04)
Diagnòstic d'ingrés				
Neoplàsia	¹²	¹²	¹²	¹²
No neoplàsia	1.12 (0.71-1.77)	1.11 (0.69-1.77)	1.20 (0.76-1.92)	1.37 (0.84-2.22)
Inespecífic	1.87 (1.24-2.83)	1.96 (1.29-2.97)	1.62 (1.06-2.48)	1.71 (1.11-2.63)
				χ^2 tend.: 6.2 p=0.01
Localització				
Esòfag	---	¹²	---	¹²
Estómac		0.37 (0.20-0.67)		0.25 (0.12-0.49)
Còlon		0.25 (0.12-0.51)		0.16 (0.07-0.36)
Recte		0.30 (0.13-0.67)		0.18 (0.08-0.44)
Estadi tumoral				
Local	---	---	¹²	¹²
Regional			1.27 (0.85-1.91)	1.68 (1.08-2.61)
Disseminat			4.81 (3.00-7.72)	6.09 (3.68-10.1)
				χ^2 tend.: 46.4 p<0.01
Deviance	1656.9	1642.8	1611.6	1591.7
LRS (g.l)³	80.6 (21)	14.1 (3)	45.3 (2)	65.2 (5)
p	<0.001	0.002	<0.001	<0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

Taula 4.34. Models finals, segons localització tumoral. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISD i diferents variables seleccionades¹

	Esòfag i estómac	Còlon i recte
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Diagnòstic		
Fins 2.5 mesos	¹²	¹²
2.5 - 6 mesos	1.03 (0.57-1.86)	0.95 (0.55-1.64)
6 - 12 mesos	0.74 (0.33-1.62)	0.86 (0.44-1.68)
> 12 mesos	0.44 (0.15-1.24)	1.00 (0.45-2.25)
Edat (anys)		
≤ 65	¹²	¹²
66-75	0.97 (0.56-1.70)	2.40 (1.31-4.39)
≥ 76	0.91 (0.47-1.78)	3.43 (1.95-6.02)
Grau de diferenciació		
Ben diferenciat	¹²	¹²
Moderadament dif.	0.76 (0.30-1.92)	1.07 (0.56-2.06)
Mal diferenciat	1.33 (0.49-3.64)	6.08 (1.49-24.7)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita		
1 símptoma	¹²	¹²
2-3 símptomes	0.53 (0.28-1.03)	1.17 (0.71-1.95)
≥ 4 símptomes	0.88 (0.47-1.64)	1.42 (0.83-2.43)
Via d'ingrés		
Programat	¹²	¹²
Urgències	1.32 (0.75-2.30)	1.29 (0.76-2.19)
Diagnòstic d'ingrés		
Neoplàsia	¹²	¹²
No neoplàsia	1.42 (0.71-2.84)	0.90 (0.47-1.75)
Inespecífic	1.80 (0.93-3.49)	1.71 (0.96-3.02)
Deviance	631.5	778.7
LRS (g.l)³	24.3 (17)	54.4 (17)
p	0.113	0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

Taula 4.35. Models finals, segons Estadi tumoral. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISD i diferents variables seleccionades¹

	Local RR (IC 95%)	Regional RR (IC 95%)	Disseminat RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Diagnòstic			
Fins 2.5 mesos	¹²	¹²	¹²
2.5 - 6 mesos	1.72 (0.66-4.45)	1.05 (0.58-1.87)	0.63 (0.26-1.52)
6 - 12 mesos	1.21 (0.43-3.43)	1.34 (0.62-2.90)	0.72 (0.28-1.83)
> 12 mesos	0.82 (0.26-2.55)	1.18 (0.40-3.48)	1.44 (0.30-6.77)
Edat (anys)			
≤ 65	¹²	¹²	¹²
66-75	1.08 (0.42-2.78)	1.54 (0.83-2.85)	2.12 (0.80-5.62)
≥ 76	1.80 (0.74-4.35)	2.02 (1.10-3.71)	4.93 (1.38-17.5)
Grau de diferenciació			
Ben diferenciat	¹²	¹²	¹²
Moderadament dif.	1.12 (0.44-2.86)	1.93 (0.55-6.66)	0.98 (0.36-2.69)
Mal diferenciat	1.46 (0.36-5.83)	4.58 (1.18-17.8)	8.51 (2.08-34.7)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita			
1 símptoma	¹²	¹²	¹²
2-3 símptomes	0.91 (0.43-1.94)	1.01 (0.55-1.88)	0.67 (0.28-1.60)
≥ 4 símptomes	1.03 (0.43-2.46)	1.28 (0.68-2.41)	1.17 (0.52-2.63)
Via d'ingrés			
Programat	¹²	¹²	¹²
Urgències	1.75 (0.81-3.78)	1.36 (0.77-2.39)	1.27 (0.52-3.12)
Diagnòstic d'ingrés			
Neoplàsia	¹²	¹²	¹²
No neoplàsia	1.12 (0.48-2.59)	0.96 (0.38-2.40)	0.82 (0.31-2.20)
Inespecífic	4.39 (1.59-12.1)	0.99 (0.54-1.82)	1.09 (0.46-2.61)
Deviance	373.5	591.0	279.5
LRS (g.l)³	36.2 (17)	31.4 (17)	28.7 (17)
p	0.004	0.018	0.037

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

4.8 Associació de l'ISV i l'IVD amb la mortalitat

4.8.1 Associació de l'ISV amb la mortalitat

A continuació es presenta l'anàlisi en detall de la relació entre l'ISV i la mortalitat. A la taula 4.36 es presenten una sèrie de models que inclouen, de manera forçada, l'ISV com a variable independent de principal interès, i el sexe, l'edat, la classe social i la sèrie d'inclusió com a variables fixes d'ajustament. A partir d'aquest model "base", es va realitzar un ajustament segons les variables que s'han mostrat relacionades amb la mortalitat o amb l'ISV en les anàlisis anteriors. Donada la forta influència de la localització tumoral i de l'estadi, en aquests models no s'ha ajustat per aquestes variables, l'efecte de les quals es va tenir en compte en els models finals presentats a la taula 4.37. Com s'ha fet anteriorment, per simplificar l'exposició de resultats, es mostren sempre els RRs de l'ISV i l'edat, amb els RRs de les altres variables d'ajustament. Es mostra també la bondat d'ajust dels successius models, amb la seva significació estadística respecte al model A (taula 4.36 i 4.37) o respecte al model teòric saturat (taules 4.38 i 4.39).

En els successius models ajustats a la taula 4.36 s'observa que els RRs per a l'ISV no van patir gaire variacions en ajustar per les altres variables, ja sigui quan es va ajustar pel grau de diferenciació del tumor (model B), el tipus de primer símptoma, nombre o velocitat d'aparició dels símptomes (models C i D), o per les variables relacionades amb la primera visita al metge (model E). Els RRs per a les diferents categories d'ISV tampoc van indicar cap mena d'associació (positiva o negativa) o cap patró definit amb la mortalitat.

A partir dels models anteriors s'ha seleccionat les variables que estaven relacionades amb la mortalitat o bé amb el propi ISV i podien actuar com a confusors en les relacions observades. Les variables seleccionades han estat el grau de diferenciació, el tipus de primer símptoma i el nombre de símptomes fins a la primera visita, a més a més de les variables incloses en el model base (edat, sexe, classe social i sèrie d'inclusió). Després d'ajustar aquest model (model A, taula 4.37), s'ha ajustat per la localització tumoral, per l'estadi i per totes dues variables simultàniament.

En el model A (taula 4.37) s'observen uns RRs per a les categories d'ISV similar als obtinguts en els models més senzills (taula 4.32). Els RRs es van mantenir al voltant

de la unitat, amb intervals de confiança que l'inclouen abastament i sense que es fes present cap tipus clar de patró. L'efecte d'ajustar per la localització tumoral va ser més important que el de l'ajustament per estadi, tot i que la bondat d'ajust dels models va ser força similar. El model D (taula 4.37) mostra els RRs associats a les altres variables incloses en el model. Com en el cas de l'ISD, l'edat del pacient va estar relacionada amb el risc de morir, així com el grau de diferenciació, la localització de la neoplàsia i l'estadi tumoral. S'observa igualment que la simptomatologia inicial, en ajustar per localització tumoral, no va mostrar el mateix patró que en els models sense ajustar per aquesta variable, i que el nombre de símptomes va mantenir la mateixa relació amb la mortalitat que l'observada en el model per a l'ISD (model D, taula 4.33).

Com es pot observar a la taula 4.38, existeixen certes diferències entre els RRs per al model per a esòfag i estómac respecte al model per a còlon i recte. En el primer dels models (esòfag i estómac) els RRs per a les categories d'ISV són més elevats que en els models previs, i respecte al model per a còlon i recte, amb una funció també diferent, semblant a una U invertida (1.11, 1.33, 1.11, $p > 0.05$ en totes les categories). En aquest mateix model, l'efecte de l'edat va ser menys evident, així com el del grau de diferenciació i el del nombre de símptomes fins a la primera visita (els RRs perden la seva significació estadística). Per còlon i recte, però, l'efecte de l'edat va continuar i el del grau de diferenciació es va fer més acusat, malgrat una pèrdua en la precisió de l'estimació (interval de confiança molt ample). El RR de morir va augmentar amb el nombre de símptomes fins a la primera visita, amb un excés de risc del 63% per als pacients que van manifestar 4 o més símptomes en el moment de la primera visita, efecte de la mateixa magnitud que l'observat en el model ajustat per a còlon i recte amb l'ISD (taula 4.34).

En estratificar per estadi tumoral (taula 4.39) es va apreciar també un canvi en els RRs de les diferents categories d'ISV. En l'estadi local, tots els RRs van estar per sota de la unitat, tot i que amb una forma que recorda la U invertida del model per a esòfag i estómac. Cal assenyalar que en la categoria d'ISV entre 1 i 4 setmanes l'associació inversa amb la mortalitat va arribar fins el 60% i és estadísticament significativa. La forma dels RRs en l'estadi disseminat va ser similar a l'observada en models anteriors (taula 4.37) però no en el model per a l'estadi regional. En aquest estadi, els RRs augmenten, fins a fer-se d'1.44 en els pacients amb un ISV de més de 3 mesos (IC 95%: 0.71-2.91). No es van apreciar diferències, però, en l'efecte de les altres variables en els tres models ajustats (taula 4.39).

Taula 4.36. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISV i diferents variables seleccionades¹

	Model A	Model B	Model C
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Visita			
Fins 1 setmana	¹²	¹²	¹²
1 - 4 setmanes	0.97 (0.62-1.50)	0.85 (0.55-1.33)	0.93 (0.59-1.47)
4 setm. - 3 mesos	1.31 (0.87-1.97)	1.27 (0.84-1.92)	1.24 (0.78-1.94)
> 3 mesos	0.90 (0.59-1.39)	0.91 (0.58-1.41)	0.86 (0.53-1.38)
Edat (anys)			
≤ 65	¹²	¹²	¹²
66-75	1.39 (0.96-2.02)	1.44 (0.99-2.10)	1.57 (1.07-2.31)
≥ 76	1.75 (1.22-2.50)	2.05 (1.42-2.96)	2.00 (1.36-2.95)
Grau de diferenciació			
Ben diferenciat	--	¹²	--
Moderadament dif.		1.04 (0.62-1.73)	
Mal diferenciat		2.99 (1.59-5.61)	
Tipus de primer símptoma (agrupats)			
S. digestius alts	--	--	¹²
S. digestius baixos			0.42 (0.26-0.69)
Síndrome tòxica			0.63 (0.37-1.07)
Dolor abdominal			0.56 (0.34-0.93)
Altres			0.42 (0.23-0.77)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita			
1 símptoma	--	--	¹²
2-3 símptomes			0.92 (0.62-1.36)
≥ 4 símptomes			1.36 (0.90-2.06)
Deviance	1738.6	1701.4	1721.7
LRS (g.l)³	21.2 (9)	37.2 (3)	16.9 (6)
p	0.012	<0.001	0.009

/Continua...

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

Taula 4.36. /Continuació.

	Model D RR (IC 95%)	Model E RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Visita		
Fins 1 setmana	¹²	¹²
1 - 4 setmanes	0.92 (0.59-1.45)	0.97 (0.62-1.52)
4 setm. - 3 mesos	1.28 (0.84-1.97)	1.27 (0.83-1.95)
> 3 mesos	0.96 (0.59-1.56)	0.87 (0.53-1.42)
Edat (anys)		
≤ 65	¹²	¹²
66-75	1.56 (1.06-2.30)	1.40 (0.96-2.04)
≥ 76	1.99 (0.70-1.62)	1.72 (1.20-2.48)
Tipus de primer símptoma (agrupats)		
S. digestius alts	¹²	--
S. digestius baixos	0.43 (0.27-0.71)	
Síndrome tòxica	0.63 (0.37-1.07)	
Dolor abdominal	0.55 (0.33-0.91)	
Altres	0.42 (0.23-0.77)	
Velocitat d'aparició dels símptomes		
< 1 símptoma/mes	¹²	--
1-2 símptomes/mes	1.34 (0.91-1.96)	
> 2 símptomes/mes	1.07 (0.70-1.62)	
Importància del pacient al primer símptoma		
Cap importància	--	¹²
Malaltia anterior		0.80 (0.53-1.22)
Nova malaltia		0.93 (0.63-1.37)
Visita al metge a causa del primer símptoma		
Sí	--	¹²
No		1.04 (0.72-1.51)
Iniciativa de la visita		
Pròpia del pacient	--	¹²
D'altri		1.00 (0.74-1.36)
<i>Deviance</i>	1723.7	1726.4
<i>LRS (g.l)³</i>	14.9 (6)	12.2 (4)
<i>p</i>	0.021	0.015

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio statistic (graus de llibertat)

Taula 4.37. Models finals. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISV i diferents variables seleccionades¹

	Model A	Model B	Model C	Model D
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Visita				
Fins 1 setmana	¹²	¹²	¹²	¹²
1 - 4 setmanes	0.89 (0.56-1.40)	0.76 (0.48-1.22)	0.98 (0.62-1.55)	0.85 (0.53-1.36)
4 setm. - 3 mesos	1.25 (0.79-1.96)	1.17 (0.74-1.86)	1.34 (0.85-2.10)	1.22 (0.77-1.93)
> 3 mesos	0.84 (0.52-1.35)	0.74 (0.46-1.21)	0.86 (0.53-1.41)	0.78 (0.48-1.28)
Edat (anys)				
≤ 65	¹²	¹²	¹²	¹²
66-75	1.65 (1.11-2.45)	1.91 (1.26-2.90)	1.95 (1.30-2.93)	2.46 (1.58-3.80)
≥ 76	2.26 (1.52-3.37)	2.53 (1.68-3.83)	3.00 (1.99-4.53)	3.58 (2.32-5.52)
Grau de diferenciació				
Ben diferenciat	¹²	¹²	¹²	¹²
Moderadament dif.	0.91 (0.54-1.52)	0.91 (0.54-1.54)	1.23 (0.72-2.12)	1.30 (0.74-2.27)
Mal diferenciat	2.39 (1.23-4.65)	2.05 (1.04-4.07)	3.79 (1.89-7.60)	3.33 (1.64-6.76)
Tipus de primer símptoma (agrupats)				
S. digestius alts	¹²	¹²	¹²	¹²
S. digestius baixos	0.58 (0.34-0.98)	1.10 (0.54-2.27)	0.57 (0.34-0.97)	1.36 (0.64-2.86)
Síndrome tòxica	0.76 (0.44-1.30)	1.36 (0.71-2.58)	0.62 (0.35-1.07)	1.29 (0.66-2.51)
Dolor abdominal	0.68 (0.40-1.13)	1.28 (0.68-2.42)	0.66 (0.39-1.12)	1.47 (0.75-2.85)
Altres	0.47 (0.26-0.86)	0.80 (0.40-1.61)	0.49 (0.26-0.91)	1.00 (0.49-2.07)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita				
1 símptoma	¹²	¹²	¹²	¹²
2-3 símptomes	0.87 (0.59-1.29)	0.82 (0.55-1.23)	0.79 (0.53-1.17)	0.71 (0.47-1.08)
≥ 4 símptomes	1.24 (0.82-1.89)	1.32 (0.86-2.01)	1.11 (0.73-1.69)	1.15 (0.75-1.76)
Localització				
Esòfag	--	¹²	--	¹²
Estómac		0.35 (0.19-0.64)		0.25 (0.13-0.48)
Còlon		0.28 (0.15-0.56)		0.20 (0.10-0.43)
Recte		0.33 (0.15-0.72)		0.26 (0.10-0.52)
Estadi tumoral				
Local	--	--	¹²	¹²
Regional			1.34 (0.91-1.96)	1.67 (1.12-2.49)
Disseminat			4.98 (3.17-7.83)	5.88 (3.67-9.42)
<i>Deviance</i>	1691.3	1678.2	1641.9	1624.3
<i>LRS (g.l)³</i>	68.5 (18)	13.1 (3)	49.4 (2)	67.0 (5)
<i>p</i>	<0.001	0.004	<0.001	<0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio statistic (graus de llibertat)

Taula 4.38. Models finals, segons localització tumoral. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISV i diferents variables seleccionades¹

	Esòfag i estómac	Còlon i recte
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Visita		
Fins 1 setmana	1 ²	1 ²
1 - 4 setmanes	1.11 (0.50-2.44)	0.75 (0.40-1.43)
4 setm. - 3 mesos	1.33 (0.64-2.74)	1.01 (0.53-1.91)
> 3 mesos	1.11 (0.47-2.62)	0.69 (0.37-1.30)
Edat (anys)		
≤ 65	1 ²	1 ²
66-75	1.10 (0.64-1.88)	2.23 (1.24-3.99)
≥ 76	1.45 (0.75-2.82)	3.30 (1.94-5.62)
Grau de diferenciació		
Ben diferenciat	1 ²	1 ²
Moderadament dif.	0.75 (0.30-1.85)	1.06 (0.56-2.00)
Mal diferenciat	1.39 (0.53-6.64)	8.85 (2.56-34.7)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita		
1 símptoma	1 ²	1 ²
2-3 símptomes	0.61 (0.32-1.16)	1.16 (0.68-1.96)
≥ 4 símptomes	0.92 (0.49-1.72)	1.63 (0.92-2.92)
Deviance	641.2	804.4
LRS (g.l)³	14.6 (14)	48.3 (14)
p	0.406	<0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio statistic (graus de llibertat)

Taula 4.39. Models finals, segons Estadi tumoral. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISD i diferents variables seleccionades¹

	Local RR (IC 95%)	Regional RR (IC 95%)	Disseminat RR (IC 95%)
Interval Síntoma-Visita			
Fins 1 setmana	¹²	¹²	¹²
1 - 4 setmanes	0.37 (0.13-1.00)	1.22 (0.62-2.42)	0.81 (0.31-2.11)
4 setm. - 3 mesos	0.86 (0.33-2.23)	1.25 (0.63-2.46)	1.19 (0.44-3.20)
> 3 mesos	0.43 (0.17-1.11)	1.44 (0.71-2.91)	1.05 (0.35-3.13)
Edat (anys)			
≤ 65	¹²	¹²	¹²
66-75	1.17 (0.50-2.74)	1.46 (0.81-2.61)	2.46 (0.96-6.31)
≥ 76	2.38 (1.16-4.92)	2.18 (1.21-3.90)	4.47 (1.26-15.8)
Grau de diferenciació			
Ben diferenciat	¹²	¹²	¹²
Moderadament dif.	1.34 (0.54-3.30)	1.92 (0.57-6.48)	1.06 (0.40-2.80)
Mal diferenciat	3.72 (0.93-14.8)	4.82 (1.26-18.4)	8.11 (2.06-31.8)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita			
1 símptoma	¹²	¹²	¹²
2-3 símptomes	1.19 (0.53-2.66)	0.93 (0.52-1.67)	0.62 (0.23-1.66)
≥ 4 símptomes	1.41 (0.55-3.59)	1.07 (0.58-1.99)	1.14 (0.45-2.87)
Deviance	389.9	619.8	289.9
LRS (g.l)³	35.1 (14)	30.7 (14)	26.6 (14)
p	0.001	0.006	0.021

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

4.8.2 Associació de l'IVD amb la mortalitat

De la mateixa manera que s'ha fet prèviament pe a l'ISD i l'ISV, es presenta l'anàlisi detallada de l'associació de l'IVD i la mortalitat, ajustant per les altres variables que s'hi relacionen. La taula 4.40 recull una sèrie de models que tenen, de manera fixa, l'IVD com a variable independent de principal interès, i el sexe, l'edat, la classe social i la sèrie d'inclusió com a variables també fixes d'ajustament. En base a aquest model (model A), es van construir altres models incloent de manera esglaonada les variables que s'han mostrat relacionades amb la mortalitat en les anàlisis anteriors o amb el propi IVD (apartat 5.4). Tal com s'ha fet anteriorment, en aquests models no s'ha ajustat per la localització tumoral ni estadi, l'efecte de les quals es considera en els models finals (taula

4.41). A les taules, per simplificar l'exposició dels resultats, s'ometen els RRs per el sexe, la classe social i la variable d'ajustament sèrie d'inclusió, i s'inclouen de manera fixa els RRs per a l'ISV i l'edat, a més a més dels de les successives variables per les quals s'ajusta. Es mostra també la bondat d'ajust dels succesius models, amb la seva significació estadística respecte al model A (taules 4.40 i 4.41) o respecte al model teòric saturat (taules 4.42 i 4.43).

La taula 4.40 mostra els canvis en els RRs associats a l'IVD en anar ajustant per les diferents variables seleccionades. De manera similar a l'ISD, l'IVD va presentar una funció de risc en forma de U invertida (1, 1.18, 1.30 i 1.07, al model A i figura RR-IVD), tot i que no s'aprecien RRs inferiors a la unitat, com succeïa amb l'ISD. Aquest és un patró que es va mantenir constant en els vuit models ajustats. Cap dels RRs, però, va ser estadísticament significatiu, i la seva magnitud relativament gran. En el model E, en el qual es va ajustar per la via d'ingrés a l'hospital i per la iniciativa de l'ingrés, es van observar els RRs més marcats per a les categories d'IVD: respecte a la categoria de referència (IVD fins a 3 setmanes), els pacients amb un IVD fins a 3 mesos van tenir un 34% més risc de morir, els pacients amb un IVD entre 2 i 4 mesos van tenir un RR d'1.55, al límit de la significació estadística (IC 95%: 0.99-2.43), i a la categoria amb un IVD major (més de 4 mesos) el RR va disminuir lleugerament (RR=1.31; model E, taula 4.40). Pel que fa a la resta de variables que es van incloure en aquesta sèrie de models, van estar relacionades amb la mortalitat (tal i com s'havia vist en l'anàlisi de l'ISD) el grau de diferenciació tumoral (model B), el tipus de primer símptoma i el nombre de símptomes fins a la primera visita però no la velocitat d'aparició dels símptomes (model C) ni les variables referents a la via d'ingrés i a la iniciativa de la visita (model E). Es va ajustar un model incloent la variable història familiar de càncer, ja que els pacients sense antecedents familiars de càncer presentaven un IVD major que aquells amb aquest antecedent (taula 4.19), sense que aquesta variable impliqués cap canvi significatiu en les relacions observades anteriorment. No es va observar cap efecte (ni sobre la mortalitat ni afectant els RRs de l'IVD) de les variables relacionades a priori amb la primera visita (models E, F i G).

En conseqüència, els models finals per a la relació entre l'IVD i la mortalitat van incloure, a més a més de les variables fixes d'ajustament (sexe, classe social, sèrie d'inclusió i edat), les següents variables: grau de diferenciació, tipus de primer símptoma i nombre de símptomes fins a la primera visita, via d'ingrés i iniciativa de l'ingrés (taula

4.41). En ajustar aquest model, es va observar el mateix patró de RRs per a l'IVD que en els models precedents (taula 4.40), amb poques variacions quan es va ajustar a més a més per la localització tumoral, l'estadi o totes dues variables simultàniament (model D). En aquest darrer model es va posar de manifest un major efecte de l'edat així com un excés de risc associat amb el grau de diferenciació de la neoplàsia. Els RRs segons el tipus de primer símptoma es van mostrar lleugerament associats a la mortalitat, amb intervals de confiança que en tots els casos van incloure el valor nul (model D). Aquells pacients que van declarar manifestar 2 ó 3 símptomes fins a la primera visita van tenir un risc lleugerament inferior ($RR=0.75$) al dels pacients que van acudir al metge per primera vegada amb un únic símptoma, però el RR augmenta ($RR=1.26$) quan els símptomes van ser 4 o més (model D). En aquest mateix model, es va observar un excés de risc de morir estadísticament significatiu del 54% pels pacients que van ingressar a l'hospital a través del servei d'urgències, respecte a aquells que ho van fer de manera programada. Tant la localització de la neoplàsia com l'estadi es van mostrar associats a la mortalitat, de la mateixa manera i en la mateixa magnitud que en les anàlisis per a l'ISD i l'ISV.

Quan es van ajustar models diferents segons la localització tumoral (taula 4.42), es van apreciar algunes petites diferències en les associacions posades de manifest anteriorment. La funció de risc de l'IVD va ser similar, si bé en el model per a esòfag i estómac el RR es va fer inferior a 1 per als pacients amb un IVD més gran de 4 mesos, mentre que aquest efecte no es va produir en els pacients amb càncer còlon i recte. L'efecte de l'edat i del grau de diferenciació també va ser major en el model per a còlon i recte, però sense diferències pel que fa als RRs de morir segons la via o la iniciativa de l'ingrés. Cal assenyalar que la bondat d'ajust del model per a esòfag i estómac va ser més dolenta que per a l'altre model (taula 4.42).

En ajustar models separats per cada estadi tumoral (taula 4.43) no es van fer evidents canvis significatius en la funció de risc de l'IVD per a cada un dels models, excepte una disminució del RR de morir en la segona categoria d'IVD per als pacients amb malaltia en estadi local. Tampoc es van observar grans diferències pel que fa als RRs de les altres variables incloses en els models, llevat d'un efecte marcadament més notable del grau de diferenciació entre els pacients amb malaltia disseminada.

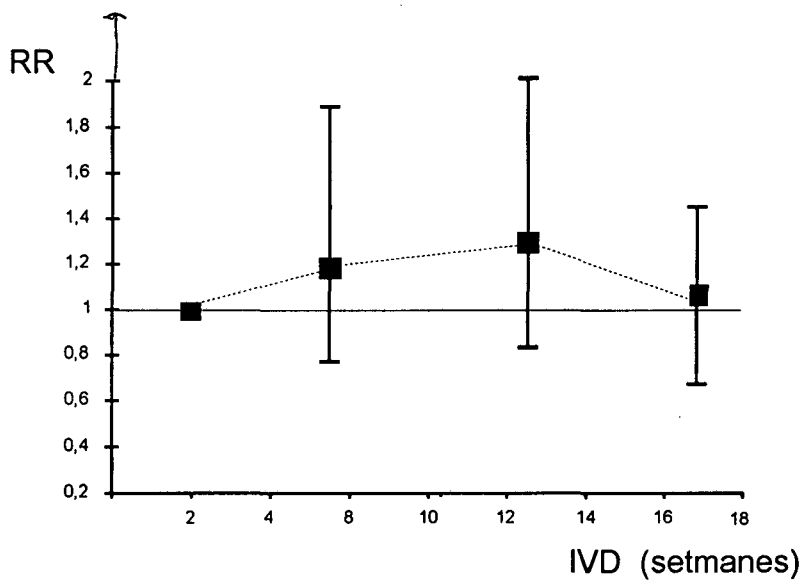


Figura 4.11. Funció de risc de l'IVD.

Taula 4.40. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons IVD i diferents variables seleccionades¹

	Model A	Model B	Model C	Model D
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Primera Visita-Diagnòstic				
Fins 3 setmanes	¹²	¹²	¹²	¹²
3 setm. - 2 mesos	1.18 (0.77-1.81)	1.09 (0.71-1.69)	1.25 (0.80-1.93)	1.09 (0.71-1.99)
2 - 4 mesos	1.30 (0.84-2.02)	1.12 (0.70-1.78)	1.36 (0.86-2.14)	1.20 (0.75-1.91)
> 4 mesos	1.07 (0.69-1.67)	0.99 (0.63-1.55)	1.09 (0.66-1.77)	1.14 (0.69-1.88)
Edat (anys)				
≤ 65	¹²	¹²	¹²	¹²
66-75	1.41 (0.97-2.05)	1.44 (0.99-2.10)	1.65 (1.11-2.44)	1.58 (1.07-2.33)
≥ 76	1.78 (1.24-2.55)	2.07 (1.43-2.98)	2.05 (1.39-3.04)	2.04 (1.38-3.01)
Grau de diferenciació				
Ben diferenciat	--	¹²	--	--
Moderadament dif.		1.02 (0.61-1.72)		
Mal diferenciat		2.71 (1.41-5.21)		
Tipus de primer símptoma (agrupats)				
S. digestius alts	--	--	¹²	¹²
S. digestius baixos			0.39 (0.23-0.65)	0.45 (0.27-0.73)
Síndrome tòxica			0.62 (0.36-1.07)	0.63 (0.37-1.08)
Dolor abdominal			0.53 (0.32-0.89)	0.54 (0.33-0.90)
Altres			0.45 (0.25-0.83)	0.42 (0.23-0.78)
Temps d'aparició de tota la simptomatologia				
Fins 1 setmana	--	--	¹²	--
Fins 1 mes			0.63 (0.35-1.15)	
Fins 3 mesos			0.74 (0.47-1.14)	
Més de 3 mesos			1.09 (0.75-1.60)	
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita				
1 símptoma	--	--	¹²	--
2-3 símptomes			0.97 (0.65-1.43)	
≥ 4 símptomes			1.48 (0.98-2.24)	
Velocitat d'aparició dels símptomes				
< 1 símptoma/mes	--	--	--	¹²
1-2 símptomes/mes				1.40 (0.94-2.09)
> 2 símptomes/mes				1.13 (0.72-1.76)
<i>Deviance</i>	1740.7	1705.0	1717.7	1726.0
<i>LRS (g.I)³</i>	19.1 (9)	35.7 (3)	23.0 (9)	14.7 (6)
<i>p</i>	0.024	<0.001	0.006	0.022

/Continua...

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

Taula 4.40. /Continuació.

	Model E	Model F	Model G	Model E
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Primera Visita-Diagnòstic				
Fins 3 setmanes	¹²	¹²	¹²	¹²
3 setm. - 2 mesos	1.19 (0.77-1.85)	1.28 (0.82-1.98)	1.18 (0.75-1.85)	1.34 (0.87-2.08)
2 - 4 mesos	1.32 (0.84-2.10)	1.41 (0.89-2.23)	1.30 (0.80-2.10)	1.55 (0.99-2.43)
> 4 mesos	1.11 (0.69-1.76)	1.12 (0.70-1.80)	1.07 (0.66-1.75)	1.31 (0.83-2.07)
Edat (anys)				
≤ 65	¹²	¹²	¹²	¹²
66-75	1.40 (0.96-2.03)	1.44 (0.99-2.10)	1.45 (1.00-2.11)	1.39 (0.96-2.02)
≥ 76	1.76 (1.22-2.54)	1.74 (1.21-2.50)	1.78 (1.23-2.56)	1.80 (1.25-2.59)
Visita al metge pel primer símptoma				
Sí	¹²	--	--	--
No	1.05 (0.73-1.51)			
Iniciativa de la visita				
Pròpia del pacient	¹²	--	--	--
D'altri	1.05 (0.77-1.42)			
Lloc de la visita				
Ambulatori	¹²	--	--	--
Urgències	1.01 (0.69-1.46)			
Accions del metge				
Anamnesi	--	¹²	--	--
Anamn.+exploració		1.09 (0.78-1.53)		
Prescripció				
Sí	--	¹²	--	--
No		0.84 (0.61-1.16)		
Derivació pel 1r metge				
Sí	--	¹²	--	--
No		1.15 (0.83-1.60)		
Nombre de visites al mateix metge				
Cap altra visita	--	--	¹²	--
≥ 1			0.89 (0.65-1.23)	
Nombre de metges vists fins a l'ingrés				
El primer metge sols	--	--	¹²	--
1 o més			1.19 (0.82-1.73)	
Via d'ingrés				
Programat	--	--	--	¹²
Urgències				1.63 (1.14-2.33)
Iniciativa de l'ingrés				
Pròpia/Familiar/Amic	--	--	--	¹²
Metge/inferm.				0.72 (0.50-1.05)
Deviance	1740.5	1722.1	1728.1	1669.7
LRS (g.l)³	0.2 (3)	18.6 (3)	12.6 (2)	71.0 (2)
p	0.977	<0.001	0.002	<0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

Taula 4.41. Models finals. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons IVD i diferents variables seleccionades¹

	Model A	Model B	Model C	Model D
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Primera Visita-Diagnòstic				
Fins 3 setmanes	1.34 ¹² (0.86-2.11)	1.31 ¹² (0.83-2.07)	1.44 ¹² (0.92-2.27)	1.39 ¹² (0.88-2.21)
3 setm. - 2 mesos	1.44 (0.89-2.34)	1.34 (0.82-2.19)	1.53 (0.94-2.48)	1.43 (0.88-2.33)
2 - 4 mesos	1.28 (0.77-2.11)	1.18 (0.71-1.97)	1.53 (0.92-2.55)	1.43 (0.85-2.40)
> 4 mesos				
Edat (anys)				
≤ 65	1.73 ¹² (1.15-2.59)	1.86 ¹² (1.22-2.85)	1.99 ¹² (1.32-2.99)	2.36 ¹² (1.52-3.67)
66-75	2.39 (1.60-3.58)	2.59 (1.71-3.91)	3.05 (2.03-4.61)	3.54 (2.31-5.46)
≥ 76				
Grau de diferenciació				
Ben diferenciat	0.83 ¹² (0.49-1.42)	0.87 ¹² (0.51-1.49)	1.16 ¹² (0.67-2.01)	1.30 ¹² (0.74-2.29)
Moderadament dif.	1.97 (0.99-3.93)	1.63 (0.81-3.30)	3.10 (1.51-6.34)	2.74 (1.33-5.66)
Mal diferenciat				
Tipus de primer símptoma (agrupats)				
S. digestius alts	0.54 ¹² (0.31-0.93)	1.18 ¹² (0.55-2.52)	0.62 ¹² (0.36-1.07)	1.71 ¹² (0.77-3.78)
S. digestius baixos	0.72 (0.42-1.25)	1.34 (0.69-2.60)	0.58 (0.33-1.02)	1.29 (0.64-2.56)
Síndrome tòxica	0.65 (0.38-1.10)	1.27 (0.65-2.48)	0.67 (0.39-1.15)	1.59 (0.80-3.17)
Dolor abdominal	0.42 (0.22-0.79)	0.78 (0.37-1.65)	0.49 (0.26-0.92)	1.12 (0.53-2.39)
Altres				
Nombre de símptomes fins a la 1 ^a visita				
1 símptoma	0.86 ¹² (0.58-1.29)	0.76 ¹² (0.50-1.16)	0.87 ¹² (0.58-1.31)	0.75 ¹² (0.49-1.15)
2-3 símptomes	1.31 (0.85-2.02)	1.28 (0.83-1.96)	1.29 (0.84-2.00)	1.26 (0.82-1.94)
≥ 4 símptomes				
Via d'ingrés				
Programat	1.27 ¹² (0.86-1.86)	1.34 ¹² (0.91-1.97)	1.44 ¹² (0.98-2.12)	1.54 ¹² (1.04-2.27)
Urgències				
Iniciativa de l'ingrés				
Pròpia/Familiar/Amic	0.61 ¹² (0.41-0.90)	0.63 ¹² (0.43-0.94)	0.71 ¹² (0.48-1.05)	0.76 ¹² (0.51-1.13)
Metge/inferm.				
Localització				
Esòfag	--	0.42 ¹² (0.22-0.77)	--	0.27 ¹² (0.13-0.54)
Estómac		0.27 (0.13-0.57)		0.19 (0.09-0.41)
Còlon		0.30 (0.13-0.68)		0.20 (0.09-0.48)
Recte				
Estadi tumoral				
Local	--	--	1.47 ¹² (1.00-2.15)	1.82 ¹² (1.22-2.73)
Regional			5.32 (3.34-8.48)	6.33 (3.89-10.3)
Disseminat				
<i>Deviance</i>	1658.1	1646.7	1609.1	1592.0
<i>LRS (g.l)³</i>	77.5 (20)	11.4 (3)	49.0 (2)	66.1 (5)
<i>p</i>	<0.001	0.009	<0.001	<0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio statistic (graus de llibertat)

Taula 4.42. Models finals, segons Estadi tumoral. Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons ISD i diferents variables seleccionades¹

	Esòfag i estómac	Còlon i recte
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Primera Visita-Diagnòstic		
Fins 3 setmanes	¹² 1.35 (0.68-2.68)	¹² 1.38 (0.71-2.69)
3 setm. - 2 mesos	1.37 (0.61-3.05)	1.77 (0.91-3.47)
2 - 4 mesos	0.73 (0.31-1.72)	1.40 (0.71-2.76)
> 4 mesos		
Edat (anys)		
≤ 65	¹² 1.12 (0.65-1.94)	¹² 2.35 (1.30-4.25)
66-75	1.33 (0.72-2.48)	3.28 (1.88-5.73)
≥ 76		
Grau de diferenciació		
Ben diferenciat	¹² 0.82 (0.33-2.06)	¹² 0.97 (0.50-1.90)
Moderadament dif.	1.39 (0.51-3.81)	7.60 (1.83-31.6)
Mal diferenciat		
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita		
1 símptoma	¹² 0.35 (0.17-0.72)	¹² 1.36 (0.80-2.30)
2-3 símptomes	0.74 (0.37-1.49)	1.52 (0.85-2.72)
≥ 4 símptomes		
Via d'ingrés		
Programat	¹² 1.39 (0.78-2.46)	¹² 1.35 (0.80-2.56)
Urgències		
Iniciativa de l'ingrés		
Pròpia/Familiar/Amic	¹² 0.60 (0.33-1.09)	¹² 0.61 (0.36-1.02)
Metge/inferm.		
<i>Deviance</i>	620.2	777.3
<i>LRS (g.l)³</i>	23.2 (16)	55.7 (16)
<i>p</i>	0.109	<0.001

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio Statistic (graus de llibertat)

Taula 4.43. Models finals, segons localització tumoral Risc relatiu de morir (RR) i interval de confiança al 95% (IC 95%) segons IVD i diferents variables seleccionades¹

	Local	Regional	Disseminat
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Interval Primera Visita-Diagnòstic			
Fins 3 setmanes	¹²	¹²	¹²
3 setm. - 2 mesos	0.87 (0.34-2.23)	1.15 (0.72-3.22)	1.16 (0.44-3.01)
2 - 4 mesos	1.55 (0.54-4.48)	1.53 (0.68-3.42)	0.98 (0.37-2.57)
> 4 mesos	1.23 (0.46-3.24)	1.59 (0.69-3.71)	1.18 (0.37-3.80)
Edat (anys)			
≤ 65	¹²	¹²	¹²
66-75	1.12 (0.44-2.81)	1.68 (0.90-3.13)	2.49 (0.93-6.72)
≥ 76	2.46 (1.15-5.29)	2.24 (1.19-4.19)	3.92 (1.10-13.9)
Grau de diferenciació			
Ben diferenciat	¹²	¹²	¹²
Moderadament dif.	1.22 (0.48-3.11)	1.94 (0.55-6.82)	1.11 (0.39-3.10)
Mal diferenciat	1.21 (0.27-5.31)	4.61 (1.12-18.9)	8.00 (1.91-33.5)
Nombre de símptomes fins a la 1^a visita			
1 símptoma	¹²	¹²	¹²
2-3 símptomes	1.16 (0.53-2.53)	1.04 (0.56-1.94)	0.71 (0.28-1.80)
≥ 4 símptomes	1.23 (0.47-3.19)	1.39 (0.70-2.74)	1.20 (0.46-3.14)
Via d'ingrés			
Programat	¹²	¹²	¹²
Urgències	1.96 (0.96-4.00)	1.21 (0.67-2.15)	1.25 (0.52-3.00)
Iniciativa de l'ingrés			
Pròpia/Familiar/Amic	¹²	¹²	¹²
Metge/inferm.	1.15 (0.51-2.59)	0.59 (0.30-1.14)	0.66 (0.29-1.48)
<i>Deviance</i>	384.0	585.7	279.9
<i>LRS (g.l)³</i>	25.6 (16)	35.5 (6)	28.3 (16)
<i>p</i>	0.059	0.003	0.029

¹ Ajustat per sexe, classe social, sèrie d'inclusió i la resta de variables indicades a la taula

² Categoria de referència

³ Likelihood Ratio statistic (graus de llibertat)

5. DISCUSSIÓ

En aquest capítol es comenten i s'interpreten els principals resultats de la investigació, en relació a la literatura prèvia i a les limitacions del propi estudi. En primer lloc, tot i no estar entre els objectius explícits d'aquesta investigació, es fa breu esment a l'estimació feta de la durada dels símptomes, i de les variables associades a elles. En un segon apartat, es considera la supervivència crua per als intervals de retard i les altres variables estudiades i s'exposa amb detall la relació entre la durada dels símptomes i la mortalitat quan s'efectua l'anàlisi multivariant. Finalment, s'exposen les limitacions de l'estudi i les possibles propostes d'investigació per al futur.

5.1 Durada dels símptomes

Com ja s'ha dit anteriorment, és difícil establir comparacions amb altres treballs donada la diferent metodologia, la varietat en la manera d'expressar els resultats (mitjanes, medianes, percentatge de pacients amb un determinat retard, etc) i, més important, les diferències entre els grups de pacients estudiats i la manera de recollir la informació (sèries de casos retrospectives, pacients inclosos en registres de tumors hospitalaris o poblacionals, informació de la història clínica o directament per entrevista, etc.). Feta aquesta puntualització, i amb la precaució que això implica, els resultats obtinguts en aquest treball són, en general, similars als obtinguts en estudis anteriors.

La durada mediana dels símptomes (interval primer símptoma-diagnòstic, ISD) en els 251 pacients entrevistats va ser de 122 dies, o 4 mesos, sense pràcticament diferències entre localitzacions tumorals (esòfag 129 dies, estómac 109 dies, còlon 132 dies, recte 122 dies). La mitjana, tot i ser una mesura de tendència central inapropiada per descriure aquest interval donada la seva distribució biaixada amb valors extrems certament acusats, ha estat utilitzada en diversos estudis. En el present estudi també s'ha estimat per tal de poder comparar els valors obtinguts amb els d'altres treballs que tan sols proporcionen aquest valor. Així, la mitjana de l'ISD considerant totes les localitzacions va ser de 182 dies (esòfag 169 dies, estómac 165 dies, còlon 194 dies, recte 191 dies).

En el càncer d'esòfag les sèries més antigues de casos (Wu & Loucks 1951; Pettit 1957) han descrit intervals símptoma-diagnòstic o símptoma-tractament (que en principi no és gaire diferent de l'anterior) més llargs que els estudis més recents. Appelqvist (1972), en base al Registre de Càncer de Finlàndia, va estudiar els 4423 càncers d'esòfag incidents en aquell país en el període 1953-67. La durada mediana dels símptomes va ser de 5 mesos en els 693 pacients dels quals es disposava d'aquesta informació. La durada mitjana de l'ISD en la sèrie hospitalària de 225 pacients estudiats per Ojala et al. (1982) en el període 1964-77, també a Finlàndia, va ser de 4.1 mesos. Igualment, la mitjana del retard diagnòstic va ser de 4.1 mesos en els 27 casos de càncer d'esòfag registrats en el Registre de Tumors de l'Hospital Santa Caterina (Girona) en el període 1977-82. En el Registre de Càncer de Côte d'Or (França) (Faivre et al. 1983) la durada mediana dels símptomes va ser considerablement menor (2 mesos). La mediana de 4.3 mesos en els 31 pacients entrevistats en aquesta investigació no està, doncs, en desacord amb els resultats d'altres investigadors, tot i les diferències en els dissenys i nombre de casos estudiats.

Diversos estudis han mostrat una durada dels símptomes en el càncer d'estómac al voltant dels 3 mesos com a mediana, lleugerament inferior als 3.6 mesos de mediana en els 70 pacients amb càncer d'esòfag inclosos en el present estudi. Entre aquests treballs, cal assenyalar l'estudi retrospectiu de Lim et al. (1974) de 111 casos hospitalaris diagnosticats entre 1966 i 1970 (Nova York) (mediana 3 mesos), l'anàlisi del Registre de Tumors de l'Hospital del Mar (174 casos en el període 1978-87) (Porta et al. 1991) (mediana 3 mesos), la sèrie de 49 casos tractats en un hospital de Califòrnia (període 1984-89) (Wile et al. 1993) (mediana 3.2 mesos) o l'estudi multicèntric noruec que va incloure 1165 pacients (mediana 3.6 mesos). Altres estudis han mostrat una durada dels símptomes en càncer d'estómac major. L'ISD va ser de 5.1 mesos com a mediana en un estudi que va incloure 83 pacients entrevistats (Mikulín & Hardcastle 1987) i de 16 mesos (mitjana) (amb una dispersió igualment elevada) entre els 87 pacients inclosos en el Registre de Tumors de l'Hospital Santa Caterina (Girona) (Bosch et al. 1983).

En el càncer de còlon i recte la mediana de l'ISD s'ha situat, segons els diferents estudis, entre 3 i 5 mesos (al voltant dels 4 mesos en el present estudi). Així, dos estudis realitzats en el nostre medi van trobar una mediana aproximadament de 3 mesos: els estudis ja esmentats en base al Registre de Tumors de l'Hospital del Mar (Porta et al.

1991; Maguire et al. 1994) i l'anàlisi del Registre Poblacional de Càncer colorectal de Mallorca, que va incloure 1013 pacients amb càncer colorectal diagnosticats entre 1982 i 1987 (Rifà 1990; Rifà et al. 1991). Va ser considerablement superior (9.6 mesos com a mitjana) en els pacients amb càncer colorectal inclosos en el Registre de Càncer de l'Hospital Santa Caterina (Bosch et al. 1983). Holliday & Hardcastle (1979) van estudiar 100 pacients consecutius amb càncer de còlon i 100 amb càncer de recte, que van presentar medianes de l'ISD lleugerament superiors (5 mesos en els pacients amb càncer de còlon i 7 mesos en càncer de recte). Altres estudis es refereixen a l'interval símptoma-tractament, així la proporció de pacients amb un interval inferior a 3 mesos va ser del 42% en una sèrie nordamericana de 194 pacients intervinguts entre 1972 i 1979 (Khubchandani 1985) però tan sols del 28% en la sèrie italiana de 161 pacients estudiats entre 1967 i 1975 (Pescatori et al. 1982) (en els 150 pacients amb càncer colorectal inclosos en el present estudi aquesta proporció va ser del 34%).

Com ja s'ha comentat, els valors de l'ISD derivats del present estudi estan en ampli acord amb els resultats d'estudis precedents, tot i que l'interval és, en la majoria de casos, lleugerament superior a estimacions prèvies. Aquesta diferència sembla que es deguda, fonamentalment, a la manera d'obtenir la informació sobre l'inici dels símptomes. Són pocs els estudis que l'han obtinguda directament del propi pacient a través una entrevista estructurada (MacArthur & Smith 1984; Mikulín & Hardcastle 1987; Funch 1985; Polissar et al. 1991), que proporciona una data de l'inici dels símptomes més acurada que l'obtinguda a través de la revisió de la història clínica. Per exemple, l'ISD dels pacients amb càncer d'estómac i colorectal inclosos en aquest estudi és aproximadament 1 mes més gran que el dels pacients inclosos en el Registre de Tumors del mateix hospital (Porta et al. 1991). Per aprofundir en aquest aspecte, es va estudiar la concordança entre la informació recollida per entrevista i la provinent de la revisió de la història clínica en una mostra de 60 pacients d'aquest mateix estudi, amb el resultat que les històries clíniques van indicar una data d'inici dels símptomes posterior a la declarada pel pacient en un 33% dels casos, que comporta un infravaloració aproximada en 2 mesos de l'ISD (Malats et al. 1995).

La mediana de l'interval entre el primer símptoma i la primera visita al metge (ISV) va ser aproximadament d'1 mes en els 251 pacients estudiats (mitjana de 3 mesos), sense diferències segons la localització tumoral. Altres estudis indiquen mitjanes de l'ISV

similars o lleugerament inferiors, per als 4 tipus de càncer estudiats (Ojala et al. 1982; Kruskal et al. 1986; Haugstvedt et al. 1991; Zilling et al. 1990; Jolly et al. 1982; MacArthur & Smith 1984). Igualment, respecte l'interval primera visita-diagnòstic (o tractament en alguns casos) (IVD), altres estudis han trobat intervals de la mateixa magnitud que la derivada d'aquest estudi (mediana 2 mesos, mitjana 3 mesos) o lleugerament inferiors (Ojala et al. 1982; Zilling et al. 1990; Haugstvedt et al. 1991; Jolly et al. 1982; MacArthur & Smith 1984).

Variables associades a la durada dels símptomes. En aquesta investigació s'ha analitzat la durada de l'ISD segons diferents variables del pacient, del càncer i del procés assistencial de manera bivariada tan sols com a anàlisi descriptiva amb l'objectiu de caracteritzar les relacions crues entre les variables a incloure després en les anàlisis de supervivència, que és l'objecte de la investigació. Una anàlisi detallada de les variables relacionades amb el retard diagnòstic requeriria l'aplicació de tècniques multivariants segons el tipus de variable dependent triat. Per exemple, si es classifiquen els pacients en dues categories o grups (pacients amb ISD menor o major respecte un determinat punt de tall) es pot utilitzar la regressió logística múltiple per identificar les variables relacionades amb un major o menor retard de manera independent i ajustant per altres variables, si es consideren més de dues categories d'ISD, es pot utilitzar la regressió logística politòmica. Un enfoc alternatiu seria considerar l'ISD com a variable continua i utilitzar el model de riscos proporcionals de Cox per identificar les variables relacionades amb el risc de ser diagnosticat tenint en compte el temps des de l'inici dels símptomes.

Tot que alguns estudis han apuntat que els pacients amb edat més avançada presenten un major retard (ja sigui en l'ISV, IVD o total -ISD) altres estudis han mostrat una nul·la associació (Higginson 1962; MacArthur & Smith 1984; Mikulin & Hardcastle 1987; Zilling et al. 1990; Porta et al. 1991; Robinson et al. 1986), tal i com s'observa en el present estudi, on tampoc s'evidencia cap associació amb el sexe, nivell socioeconòmic, presència d'antecedents familiars de càncer o d'altra patologia.

En el conjunt dels 251 pacients entrevistats l'ISD (i l'ISV) va ser major en aquells pacients en els que la malaltia estava restringida a l'òrgan d'origen (estadi local) en el moment del diagnòstic respecte als pacients amb malaltia en estadi regional o disseminat.

Quan es va tenir en compte el tipus de tumor, però, aquesta diferència va desaparèixer: el retard va ser similar segons l'estadi tumoral en el càncer d'estómac, còlon i recte, mentre que en el càncer esofàgic el retard es va mantenir la relació. Com s'ha explicat en l'apartat 1.4.1, els resultats d'estudis anteriors són variats, amb una majoria de treballs que no troben cap relació entre l'estadi tumoral i el retard (taula 1.1) tot i que altres indiquen un retard més gran (taula 1.4) o més petit (taula 1.7) en estadis localitzats.

L'ISD no va ser diferent segons el tipus de primer símptoma, si bé en els pacients amb símptomes digestius alts (vòmits, hematemesi, etc.) va ser lleugerament menor, sense que les diferències fossin estadísticament significatives. En alguns estudis, els símptomes d'aparició brusca, com ara la rectoràgia, el dolor abdominal o els vòmits s'han associat a un menor retard en anar al metge (Påhlman et al. 1985; MacArthur & Smith 1984). Tot i que l'ISD no va ser diferent segons el número de símptomes fins a la primera visita, aquesta associació s'observa quan es consideren els intervals components de l'ISD: els pacients amb un major número de símptomes són els que presenten un major ISV i un menor IVD.

L'ISD va ser menor en els pacients que van pensar que els símptomes inicials eren deguts a una nova malaltia, quan van anar al metge a causa del primer símptoma, quan no es va prescriure cap medicament en la primera visita o quan es va veure el primer metge menys de 3 vegades o es van veure menys de 3 metges diferents abans de l'ingrés. Aquestes variables, i el fet d'ingressar a l'hospital a través del servei d'urgències, es van relacionar igualment amb un IVD menor.

L'efecte independent d'aquestes variables sobre l'ISV o retard del pacient i sobre l'interval primera visita-tractament o retard mèdico-assistencial va ser avaluat en els 183 pacients inclosos en la primera sèrie de malalts (Belloc 1992). Les úniques variables associades a un ISV superior a 1 mes de manera independent en l'anàlisi de regressió logística múltiple van ser el fet de no anar al metge a causa del primer símptoma i que el pacient considerés el primer símptoma com a una malaltia nova. Igualment, les variables associades de manera independent amb un retard mèdico-assistencial superior a 2 mesos van ser, a més a més del fet d'anar al metge a causa del primer símptoma, que la primera visita tingués lloc en un ambulatori o dispensari, es fes una prescripció en aquesta primera visita i l'ingrés a l'hospital fos programat (Belloc et al. 1993).

5.2 Associació del "retard diagnòstic" amb la mortalitat

L'objectiu d'analitzar la relació crua de les diferents variables estudiades (moltes d'elles es podrien etiquetar com a variables pronòstiques "no clàssiques") amb la supervivència va ser determinar quines variables s'haurien de tenir en compte en les anàlisis multivariants posteriors (veure l'apartat 3.4.3.4 "Estratègia d'anàlisi") més que estudiar el possible valor pronòstic d'aquestes variables com a tals. Aquest és un dels punts forts d'aquest estudi, ja que en treballs precedents, basats gairebé tots ells en informació provinent de registres o històries i no en informació obtinguda *ad hoc*, no hi ha la possibilitat de considerar (i ajustar en les anàlisis) per altres factors que no siguin les variables clíniques habituals. Malauradament, els pocs estudis mitjançant entrevista no han inclòs tampoc aquesta informació (l'entrevista s'ha utilitzat per determinar amb més exactitud i validesa els intervals de retard però no per recabar altra informació complementària), o en el cas de disposar-ne no han analitzat la supervivència, per la qual cosa hi ha poques oportunitats per establir comparacions. A continuació es comenten els resultats obtinguts respecte de les diferents variables i després la relació entre els intervals de retard diagnòstic i la mortalitat.

5.2.1 Associació de les principals variables de l'estudi amb la mortalitat

En primer lloc cal fer notar que la probabilitat de supervivència als 5 anys dels 251 pacients estudiats va ser del 24%. Segons la localització, la supervivència va ser del 3% en els pacients amb càncer d'esòfag, del 21% en els pacients amb càncer d'estómac, del 32% en els pacients amb càncer de còlon i del 28% en els pacients amb càncer de recte. La supervivència dels pacients estudiats, doncs, no és excessivament diferent de la supervivència estimada per altres autors en aquestes localitzacions tumorals, en base a estudis de base hospitalària o registres poblacionals de tumors. Així, en el càncer d'esòfag, la supervivència als 5 anys no és superior al 10% (Younghusband & Aluwihare 1970; Appelqvist 1972; SEER 1992); en el càncer d'estómac se situa entre el 5-20% (Weed et al. 1981; Zilioto et al. 1987; Wile et al. 1993; SEER 1992); i en el càncer colorectal entre el 30-50% (Irvin & Greaney 1977; Jolly et al. 1982; Pescatori et al. 1982; Rifà 1990; SEER 1992).

L'anàlisi crua de la supervivència als 5 anys mostra que de les diferents variables sociodemogràfiques només l'edat determina una menor supervivència (quan més gran els pacients menor és la supervivència) així com la classe social (la mortalitat és major en les classes desfavorides) tot i que aquesta darrera associació està al límit de la significació estadística. L'associació de l'edat amb la mortalitat es va mantenir després d'ajustar per sexe i sèrie d'inclusió mitjançant regressió de Cox, així com quan es va tenir en compte també la localització tumoral i l'estadi tumoral. Respecte a la classe social, l'anàlisi multivariant va mostrar igualment una lleugera associació de les classes baixes amb un major risc de morir, tot i que sense arribar a la significació estadística. Es va decidir, doncs, tenir en compte aquestes dues variables en les anàlisis posteriors que afectessin el retard diagnòstic.

Com era d'esperar, els "predictors clàssics" de la supervivència (localització del càncer, estadi tumoral, intenció del tractament) van aparèixer com a variables importants ja en l'anàlisi crua, i en l'anàlisi multivariant (taula 4.29). Això suggereix com més apropiada una anàlisi separada per a cada tipus de tumor i àdhuc estratificant segons estadi tumoral. A causa del baix nombre de malalts estudiats, però, es va optar per considerar tots els pacients de manera conjunta, introduint de manera fixa les variables indicadores del tipus de tumor i de l'estadi tumoral en els diferents models ajustats, tècnica estadística perfectament aplicable en aquesta situació i vàlida donada la no violació de l'assumpció de proporcionalitat dels riscos en el temps (veure apartat 3.4.3.5). La intenció pal·liativa del tractament també es va associar significativament amb una menor supervivència després d'ajustar per localització i estadi tumoral.

Respecte al tipus de símptomes, els pacients amb un primer símptoma de naturalesa digestiva alta o dolor abdominal van presentar una menor supervivència en l'anàlisi crua. Les diferències entre els símptomes, però, van desaparèixer en ajustar per edat, sexe, localització tumoral i estadi en els models de Cox. Donada la importància d'aquesta variable es va creure oportú tenir-la en compte en anàlisis posteriors que involucressin el retard diagnòstic. No es van apreciar diferències en la mortalitat segons el nombre de símptomes i el temps o velocitat amb que van aparèixer.

Cap de les variables en relació amb el procés assistencial fins a la primera visita, incloent aquelles variables que tenen a veure amb l'actitud d'anar al metge, va determinar en cap manera la supervivència. La supervivència, però, va ser major entre aquells pacients que van ingressar de manera programada respecte els que ho van fer per urgències, àdhuc quan es va restringir l'anàlisi als pacients que no van morir en els 30 primers dies després del diagnòstic o intervenció (mortalitat operatòria) i es va ajustar per les variables predictores de la supervivència (localització i estadi tumoral). Igualment, la supervivència va ser més bona quan la iniciativa de l'ingrés va ser de personal sanitari i no del propi pacient o familiars, diferència que es va mantenir al límit de la significació estadística en ajustar per localització i estadi tumoral. La darrera variable relacionada amb la supervivència va ser el diagnòstic d'ingrés: la supervivència va ser molt més gran quan es va sospitar a l'ingrés la neoplàsia, i el risc relatiu de morir (ajustat com en els casos anteriors) va ser quasi el doble quan el diagnòstic va ser inespecífic. Aquestes són, doncs, variables que es van incloure en les anàlisis de la relació entre el retard i la mortalitat.

5.2.2 Associació de la durada dels símptomes amb la mortalitat

Tal i com mostra la gran majoria dels estudis que han analitzat la influència del retard diagnòstic sobre la supervivència en pacients afectes de càncer d'esòfag, estómac, còlon i recte, els resultats d'aquesta investigació també indiquen que un temps de retard o durada dels símptomes més o menys gran no té pràcticament cap efecte sobre la supervivència (taula 1.3). La supervivència crua segons les quatre categories d'ISD establertes és similar, amb una supervivència més gran en els pacients amb una durada dels símptomes també més llarga, tot i que aquesta diferència no va ser estadísticament significativa. Quan s'ha avaluat l'associació en un model multivariant, l'ISD tampoc va mostrar un notable efecte sobre la mortalitat: els RRs de morir estan molt a prop de la unitat, amb intervals de confiança que la inclouen. La funció d'aquests riscos té forma d'U invertida, en el sentit que primer augmenten (molt lleugerament) per disminuir en la darrera categoria. Aquesta forma, però, és menys evident quan es va tenir en consideració la localització i l'estadi del tumor, ja que els RRs es van fer tots inferiors a la unitat.

Aquest estudi permet considerar altres factors, potencialment relacionats amb el procés de reconeixement dels símptomes i recerca d'assistència mèdica, que en investigacions anteriors (amb la supervivència dels pacients com a variable dependent) no s'han pogut analitzar, donada la naturalesa gairebé sempre retrospectiva de la recollida de la informació i l'absència d'una entrevista directa als pacients. Així, s'han ajustat models incloent aquestes altres variables i mantenint l'ISD com a principal variable independent d'interès. El tipus i velocitat d'aparició dels símptomes, en relació molt estreta amb la localització del càncer, no sembla influir de manera determinant sobre la supervivència ni sobre la relació de l'interval símptoma diagnòstic amb aquella.

La velocitat d'aparició dels símptomes és una variable de la qual no s'ha trobat cap referència en la literatura prèvia. Aquesta variable, que posa en relació el nombre de símptomes fins a la diagnosi amb el temps que triguen en aparèixer (l'ISD) podria ser una alternativa (tot i que complexa) a la ja de per si també complexa variable que l'ISD representa. En aquest sentit, els models en que s'ha ajustat per totes dues variables podrien estar sobreajustant l'efecte de la durada dels símptomes. En principi, és raonable considerar no tan sols el temps que triguen en aparèixer els símptomes sinó quants són els símptomes que apareixen en aquest interval de temps: a priori, sembla correcte pensar que un ISD determinat no té el mateix significat en un pacient amb un únic símptoma que en un pacient amb tres símptomes, per exemple. De totes maneres, però, l'efecte del nombre de símptomes es pot tenir en compte mitjançant la seva inclusió en els models de Cox. Tanmateix, l'estimació del risc relatiu de morir segons la velocitat dels símptomes va mostrar una funció de risc força similar a l'observada amb l'ISD si bé el RR no va ser inferior a la unitat en els pacients amb una velocitat d'aparició dels símptomes més gran.

S'ha constatat que la relació entre l'ISD i la mortalitat no ve modificada per altres variables relacionades amb el propi ISD o amb els processos de recerca d'atenció mèdica. Així, la consideració de la importància donada pel pacient al primer símptoma, el fet d'haver anat al metge a causa del primer símptoma o de qui va ser la iniciativa de la visita no van alterar pràcticament l'associació entre ISD i la mortalitat, i tampoc van aparèixer elles mateixes relacionades amb la mortalitat. En canvi, la via d'ingrés a l'hospital, la iniciativa i la diagnosi d'aquest ingrés si van estar relacionades amb la mortalitat i van modificar molt lleugerament la relació entre l'ISD i la mortalitat.

Del model final, en que es tenen en compte la localització del tumor, l'estadi tumoral i les variables comentades anteriorment, se'n deriven algunes consideracions. Respecte a l'ISD, es continua observant una manca d'associació (model D, taula 4.33), amb un cert patró (que no tendència estadística) a disminuir el risc de morir amb una durada dels símptomes més gran. Aquesta mena de relació l'han posada de manifest també altres estudis (taula 1.3 i taula 1.6) si bé, alguns d'ells, basats en sèries retrospectives de pacients (de nombre a vegades més limitat que el de la present investigació) o sense aplicar tècniques estadístiques adequades.

Entre els estudis que semblen oferir més garanties metodològiques estan els realitzats en càncer de còlon i recte, i basats en pacients inclosos en registres de tumors poblacionals o hospitalaris. Així, l'estudi de Ponz de Leon et al. (1990), basat en 134 casos de càncer colorectal inclosos durant l'any 1989 en el registre poblacional de la regió de Modena (Nord d'Itàlia) no va trobar diferències en la supervivència als 5 anys entre els pacients amb un ISD inferior o superior a 2 mesos, ni tampoc quan es va fer una anàlisi multivariant (regressió de Cox). Tot i tractar-se d'un registre de càncer, part de la informació clínica es va recollir mitjançant entrevista (al pacient o familiars), presumiblement també la informació sobre l'inici dels símptomes. Malgrat això, tan sols 98 dels 134 pacients (74%) registrats disposaven de la informació sobre la durada dels símptomes.

En l'anàlisi del Registre Poblacional de càncer colorectal de Mallorca (Rifà 1990), la mortalitat no es va associar a la durada dels símptomes en el conjunt de pacients, tot i que sí es va observar un millor pronòstic en relació amb un ISD més llarg entre els pacients tractats amb cirurgia pal·liativa (no així entre els pacients tractats amb intenció radical). Aquest estudi va incloure 1013 pacients diagnosticats de càncer colorectal, dels quals en 930 (92%) es disposava de la informació referent a la durada dels símptomes.

Els treballs en base al Registre de Tumors de l'Hospital del Mar l'ISD no es va relacionar amb un millor o pitjor pronòstic en càncer d'estómac, còlon o recte, ni quan es va considerar la durada dels símptomes com a variable contínua (Porta et al. 1991; Maguire et al. 1994) o quan a més a més es va examinar la funció de risc en base als

quintils de la variable (Maguire et al. 1994), ajustant per edat, sexe i disseminació de la neoplàsia.

Del model final, a part de la forta associació amb la supervivència amb el tipus de càncer, l'estadi de disseminació i el grau de diferenciació histològica clàssicament reconeguda, cal fer esment de les altres variables incloses. Respecte el sexe i la classe social, són variables que s'han tingut en compte com a variables d'ajustament, tot i que els riscos associats a elles no han estat estadísticament significatius. En el cas de la classe social, però, es va observar una lleugera tendència (estadísticament no significativa) a que les classes més altes tinguessin un risc de morir menor, que va desaparèixer pràcticament en ajustar per altres variables. Diversos estudis han relacionat una pitjor mortalitat amb les classes socials baixes, i sovint s'ha discutit aquesta associació en relació al retard diagnòstic (Kogevinas et al. 1991 ; Auvinen 1992; Vineis et al. 1993).

Respecte a l'edat, en els pacients estudiats hem observat una forta associació, de manera que quan més avançada és la probabilitat de morir és major. Quan es va estratificar per localització tumoral, però, aquesta associació només va continuar en els pacients afectes de càncer de còlon i recte. Estudis recents, de base poblacional o hospitalària i que utilitzen tècniques multivariants en l'anàlisi de la mortalitat, han posat de manifest també aquesta relació entre l'edat i la mortalitat en el càncer colorectal (Chapuis et al. 1985; Rifà 1990; Ponz de Leon et al. 1992).

La via o tipus d'ingrés a l'hospital ha estat una variable que no s'ha tingut en compte en la majoria dels estudis sobre retard diagnòstic. Els pacients que ingressen per urgències, en principi, estan en una situació més compromesa que els que ingressen de manera programada, i per tant tenen una major mortalitat operatòria (Koruth et al. 1985), per la qual cosa, es podria pensar que diferències en la mortalitat segons la via d'ingrés a l'hospital podrien ser degudes a aquest fet. En la sèrie de pacients estudiats, però, el risc relatiu de morir va ser més elevat entre els pacients ingressats per urgències àdhuc després d'excloure la mortalitat operatòria (30 dies), o quan es van tenir altres variables en compte, com en el model final, tot i que l'ajustament per aquestes variables va comportar una lleugera atenuació en el risc de morir associat a l'ingrés urgent. No van existir diferències en la magnitud del risc (excepte una pèrdua de precisió de l'estimació) segons la localització del tumor ni segons l'estadi de disseminació. Una associació similar

s'ha descrit en càncer d'estómac, on la via d'ingrés a l'hospital va ser un factor pronòstic independent en l'anàlisi multivariant després d'haver exclòs la mortalitat operatòria (Wile et al. 1993). En el treball de Pesactori et al. (1982) la supervivència als 5 anys va ser similar entre els pacients presentats de manera urgent o programada. En aquest treball, però, no es presenten les probabilitats de supervivència obtingudes pel mètode de Kaplan-Meier sinó la proporció simple de supervivents després dels temps de seguiment.

Així, en el conjunt de pacients, el fet d'ingressar per urgències comporta un major risc de morir, al límit de la significació estadística, de manera independent respecte de la resta de variables, incloent la durada dels símptomes. Cal fer notar que els pacients que van ingressar per urgències presentaven un ISD menor (casi un mes com a mediana) que els pacients amb l'ingrés programat, com també va observar Wile et al. (1993) que escrivia "contràriament a allò esperat, la durada mediana dels símptomes va ser significativament més curta en el grup d'urgències en comparació amb el grup programat". Aquest raonament ve fortament determinat per la idea dominant que un ISD més llarg comporta una menor supervivència, però la situació observada és la contrària: un ISD llarg sembla fins i tot estar relacionat amb una supervivència més llarga i l'ISD llarg és propi dels pacients programats, que al mateix temps tenen una millor supervivència. Això, com ja s'ha posat de manifest en altres ocasions (Porta et al. 1989b; Porta et al. 1991; Maguire et al. 1994), pot indicar que els tumors diagnosticats amb una durada curta dels símptomes poden ser els més agressius biològicament, que portarien a un reconeixement ràpid dels símptomes (potser perquè aquests serien més aparents: la proporció de pacients ingressats per urgències amb símptomes alts o dolor abdominal és significativament més gran) i, fins i tot, a l'ingrés urgent.

Respecte a les fases components de la durada dels símptomes (ISV i IVD) no s'ha observat massa diferències en la seva associació amb la mortalitat respecte a l'ISD.

Cal fer altres consideracions conceptuals en la interpretació dels resultats exposats. El pronòstic de molts càncers sembla estar molt influenciat per factors que actuen durant la fase presimptomàtica de la malaltia, mentre que la fase simptomàtica tan sols representa una petita part de la història natural de la mateixa (Morrison 1985). Així doncs, les variacions en la durada dels símptomes només explicarien una part petita de les diferències en l'estadi tumoral en el moment de la diagnosi i de la supervivència (Porta

et al. 1991). Sembla raonable pensar que el grup de pacients en els que la durada dels símptomes és curta sigui heterogeni i estigui format per pacients amb càncers més agressius i al mateix temps per pacients que, tot i tenir un càncer menys actiu, busquin atenció mèdica més ràpidament. D'altra banda, el grup de pacients amb una durada llarga dels símptomes podria incloure també diferents tipus de pacients: aquells amb tumors poc agressius o tumors realment agressius però pacients que realment retarden l'anada al metge.

La durada dels símptomes és, sense cap dubte, una variable molt complexa que sintetitza (de manera potser excessivament eclèctica) el comportament del pacient i del metge (Kutner et al. 1958; Funch 1984; MacArthur & Smith 1984; Funch 1985; Porta 1989b), el curs clínic de la malaltia (Rowe-Jones & Aylett 1965; Irvin & Greaney 1977), la biologia del tumor (Charlson & Feinstein 1980; Morrison 1985), el funcionament del sistema sanitari (GIVIO 1986; Holliday & Hardcastle 1979; McDermott et al. 1981), i valors socioculturals (Hackett et al. 1973; Twadle 1981; MacArthur et al. 1985). El nombre de variables que poden mediar entre la durada dels símptomes i la supervivència és gran, i les possibilitats d'identificar-les i mesurar-les amb una metodologia epidemiològica són limitades, tot i partint d'aquestes premisses.

En aquesta investigació, la durada dels símptomes, recollida de manera acurada en un grup seleccionat de pacients simptomàtics, no ha mostrat cap relació amb la supervivència, com la majoria d'estudis que han considerat aquesta relació. Això no vol dir, però, que intervencions específiques per accelerar el diagnòstic siguin inefectives, ni està en desacord amb l'evidència que el diagnòstic del càncer en pacients assintomàtics (mitjançant programes de cribratge poblacional o de recerca activa de casos en l'atenció primària –*case-finding*) millora considerablement el pronòstic (Morrison 1985; Battista & Grover 1988). Cal insistir, però, tal i com ja s'ha fet notar en altres ocasions, que el sistema sanitari té una veritable obligació ètica pel que fa a la detecció, diagnòstic i tractament dels pacients simptomàtics (Feinstein 1967; Porta et al. 1991; Urrutia & Segura 1994). Resultats com els d'aquesta investigació no han de ser interpretats com a una invitació al nihilisme diagnòstic o terapèutic, sinó com a una mostra més de la necessitat d'aprofundir en els factors que operen en la prevenció secundària del càncer.

5.3 Limitacions de la investigació

Els resultats, interpretació i conclusions que se'n puguin derivar d'aquesta investigació estan subjectes a la consideració de certes limitacions inherents a la naturalesa pròpia de l'estudi, comunes a altres tipus d'estudis epidemiològics o particulars de la recerca sobre retard diagnòstic i terapèutic del càncer.

5.3.1 Dificultats en la mesura dels intervals de retard i qualitat de la informació

La data en que van aparèixer els primers símptomes és la que ens permet establir la durada dels símptomes, que és la principal variable d'interès junt amb la supervivència. Una estimació no vàlida o potser biaixada de la mateixa podria comprometre certament la validesa interna de l'estudi. Com ja hem comentat anteriorment, aquesta dada moltes vegades s'ha obtingut a partir de les notes o històries clíniques dels pacients estudiats, de manera retrospectiva, sobretot en els estudis de base hospitalària o en base a un registre (poblacional o hospitalari) de tumors. En pocs estudis, com el presentat, s'ha realitzat una entrevista detallada al pacient per tal d'obtenir amb la màxima precisió la informació sobre el tipus de símptomes i el moment de la seva aparició.

Preguntar directament al malalt quin va ser el primer símptoma de la seva malaltia no és, però, la solució determinant per tal d'assegurar una informació acurada, car els pacients poden no considerar importants alguns símptomes (sobretot aquells que es presenten crònicament o potser associats a altra patologia de base, no poc freqüent en pacients de gran edat), o donar importància a símptomes més cridaners o incapacitants, o simplement és esperable que un pacient d'avançada edat, en un contexte hospitalari i afecte d'una malaltia greu (ja sigui abans o després del començament del tractament) pugui no recordar o no voler recordar els inicis de la seva malaltia. Per això, en aquesta investigació es va demanar, de manera "oberta" des de quan es va començar a trobar malament i què és el que va notar (veure apartat 3.2.4), acompanyada d'una llista extensiva dels símptomes més freqüents que els pacients afectes dels tipus de càncer estudiats acostumen a presentar. El metge entrevistador, després de prendre nota del primer símptoma espontàniament referit pel pacient i de la resposta afirmativa o negativa a cada un dels símptomes interrogats a continuació decidia quin era el símptoma inicial,

per tal de no menysprear aquella simptomatologia que el pacient pogués no atribuir al càncer. Per exemple, un pacient podria haver indicat com a primer símptoma unes melenes en una data determinada i no massa llunyana de l'ingrés hospitalari, i tot seguit, com a resposta al llistat de símptomes, mencionar que uns mesos abans ja es notava cansat i havia perdut la gana. Aquest és un exemple en que el pacient, espontàniament, no va considerar l'anorèxia i l'astènia com a inici de la malaltia, i que va poder ser establert gràcies al qüestionari utilitzat. Aquesta concordança entre el pacient i el metge va ser objecte d'una anàlisi prèvia (Belloc et al. 1994), que va mostrar que sols en un 15% dels 183 pacients entrevistats no va haver-hi concordança (en el símptoma i en la data). En els casos discordants els pacients no havien donat importància a l'astènia, l'anorèxia o la pèrdua de pes, i la data d'inici dels símptomes segons el metge va ser anterior a la que havien referit els pacients. La manca d'acord entre el pacient i el metge va estar relacionada amb l'estat de salut del pacient i amb el nombre de símptomes que havia tingut fins a l'ingrés. En el cas d'haver acceptat els símptomes i dates espontàniament referits pels pacients s'hagués infraestimat la durada dels símptomes en 4 mesos com a mediana (Belloc et al. 1994). Així, la metodologia emprada (entrevista personal i estructurada) per definir l'inici dels símptomes sembla vàlida, tot i les dificultats inherents a aquest tipus de mesura.

Com es comentava anteriorment, obtenir la data del primer símptoma també representa un avantatge sobre estudis precedents que han obtingut aquesta informació de la història clínica del pacient, que són majoria en aquesta àrea de recerca. Les històries clíniques tenen una utilitat limitada en l'estudi de la història natural del càncer, la simptomatologia acompanyant i els patrons d'atenció oncològica, sobretot poden ser inexactes (o senzillament poden no contenir la informació) en relació a esdeveniments anteriors a l'hospitalització (Porta et al. 1989b; Feigl et al. 1988; Harlow & Linet 1989; MacArthur & Smith 1984; Basnett et al. 1994). En una submostra de 60 pacients de la primera sèrie de pacients inclosa en aquest estudi es va estudiar la concordança entre l'entrevista i la història clínica respecte el tipus i la data del símptoma inicial (Malats et al. 1995). Aquesta anàlisi va demostrar que ambdues fonts d'informació van ser concordants en el tipus de símptoma en sols en un 61% dels casos i que les històries clíniques van infravalorar l'anorèxia com a símptoma inicial al mateix temps que van donar més importància a la pèrdua de pes o a la disfàgia. Igualment, la data d'inici dels símptomes va ser concordant sols en un 56% dels casos, amb el resultat que les històries clíniques

van mostrar una data d'inici dels símptomes posterior a la indicada pel pacient en un 33% dels casos, que es tradueix en una infraestimació de l'ISD en uns 2 mesos (Malats et al. 1995).

Tot i que sembla provada la utilitat de l'entrevista per definir l'inici dels símptomes amb la més gran exactitud possible respecte a altres fonts d'informació, resta encara fer-se la pregunta sobre la validesa de tota la informació que dona el pacient en l'entrevista. Aquesta pregunta és encara més difícil d'ésser contestada, car no existeix cap patró amb que comparar la informació recollida. En el qüestionari utilitzat, però, es va incloure un ítem final sobre la fiabilitat subjectiva que l'entrevistador atorgava a les respostes del pacient, en altres paraules, si creia el que li havia explicat, com a mesura indirecta de la validesa global de les respostes dels pacients. En els 183 primers pacients inclosos en aquest estudi, la validesa subjectiva de l'entrevista, basada en la precisió amb que el pacient va explicar les dates dels símptomes i en la coherència en com va explicar els diferents esdeveniments de la seva malaltia, va ser més alta en els pacients de perfil sociocultural alt, amb millor estat de salut, menor durada dels símptomes i que van ingressar a l'hospital de manera programada (Porta et al. 1995).

En aquest estudi, com en la majoria de treballs precedents, la durada dels símptomes es va establir a partir del primer símptoma (referit pel pacient de manera espontània o derivat del llistat de símptomes), aproximació potser excessivament simplista a "l'inici real dels símptomes", ja que poques vegades és un únic símptoma aïllat l'indicador del començament de la malaltia. Per exemple, en el 31% dels pacients estudiatos tots els símptomes es van presentar en el decurs d'una setmana i la mediana d'aparició del segon símptoma va ser de 0 dies, és a dir, en la majoria de casos va aparèixer simultàniament o molt proper al primer símptoma. Com ja han indicat altres autors (King & Leach 1950; Funch 1988; Green & Roberts 1974; Molina et al. 1994; Maguire et al. 1994), sembla més que justificat intentar mesurar l'inici simptomàtic de la malaltia en base a un conjunt de símptomes, tasca difícil fins i tot quan es disposa d'informació acurada recollida mitjançant un qüestionari estructurat, com el de la present investigació, ja que la conceptualització –o millor dir, reconceptualització– del significat de la durada dels símptomes va més enllà dels obvis problemes en la seva mesura (Twadle 1981; Gifford 1986; DiGiacomo 1995).

Un últim aspecte a considerar respecte a la qualitat de la informació recollida és la naturalesa d'algunes de les variables estudiades. Variables com "la importància del pacient al primer símptoma", "la visita al metge a causa del primer símptoma" o altres relacionades amb el procés assistencial es poden etiquetar de "toves" i, malgrat que la seva anàlisi es realitzi de manera similar a altres variables segurament més objectivables (Feinstein 1987; Fletcher et al. 1989; Porta et al. 1989b) cal tenir present la manera en que es van recollir i les limitacions intrínseques d'aquestes variables en interpretar resultats basats en elles.

5.3.2 Grandària de la mostra, selecció dels pacients i seguiment

Malgrat que l'entrevista als pacients es presenti com el mètode òptim en els estudis sobre retard diagnòstic, com s'ha detallat en l'apartat precedent, els estudis que inclouen una entrevista als pacients tenen, com a principal limitació respecte els estudis basats en sèries clíniques o en registres de tumors, una *grandària mostral* limitada. En aquesta investigació es van entrevistar 251 pacients durant dos períodes d'inclusió, que significa un total de tres anys i mig per recollir la informació basal dels pacients. Utilitzar la informació recollida de manera "rutinària" en un registre de tumors permet la inclusió d'un nombre major de pacients. Per exemple, l'anàlisi sobre la forma de la funció de risc del retard diagnòstic basat en el Registre de Tumors de l'Hospital del Mar (Maguire et al. 1994) va incloure un total de 217 pacients amb càncer d'estómac, 261 amb càncer de còlon, 180 amb càncer de recte (i 1229 pacients amb càncer de mama, pulmó, bufeta urinària o limfomes) registrats entre 1978 i 1989 segons els procediments habituals del Registre. Realitzar una entrevista detallada sobre l'inici dels símptomes i la seva cronologia a aquest nombre de pacients sembla poc factible amb els recursos actuals, si bé comença a ser habitual que estudis epidemiològics on la informació es recull amb una llarga entrevista (com ara els estudis cas-control) incloguin un gran nombre de pacients, ja sigui extenent el període d'inclusió, ampliant la base de l'estudi (estudis multicèntrics hospitalaris o poblacionals) o totes dues estratègies alhora.

Una grandària més gran de l'estudi hauria permès la realització d'anàlisis en grups seleccionats de pacients, començant per l'anàlisi separada segons el tipus o localització

del càncer, ja que *a priori* cada tipus de càncer representa una entitat clínica diferent. Respecte el retard diagnòstic s'ha observat en aquest i altres estudis (Porta et al. 1991; Maguire et al. 1994) que aquest és similar en les localitzacions considerades, si bé la supervivència és diferent per a cada classe de tumor. La proporcionalitat dels riscos de morir en el temps, però, es complia segons el tipus de càncer i per a les categories establertes de la durada dels símptomes (així com en la resta de variables, apartat 3.4.3.5), la qual cosa va permetre l'anàlisi conjunta de tots els pacients i, mitjançant la variable indicadora de la localització primària del càncer, l'ajustament per aquesta en les anàlisis multivariants. Igualment, les tècniques estadístiques aplicades proporcionen estimadors força precisos amb un nombre d'observacions limitat, i, en qualsevol cas, la precisió d'aquests estimadors és avaluable en tot moment a través del corresponents intervals de confiança. Si bé 251 pacients semblen pocs, la revisió d'altres estudis posa de manifest grandàries mostrals encara més petites, tot i procedir de sèries clíniques en les que tan sols s'ha procedit a una revisió (amb més o menys detall) de la història clínica. No sembla equivocat pensar que la qualitat (respecte a la durada dels símptomes) i la quantitat (sobretot respecte al procés de cerca d'assistència) de la informació recollida a través de l'entrevista és un preu raonable a pagar com a contrapartida al nombre relativament petit de pacients inclosos.

Respecte a la *selecció dels pacients*, es va fer un gran esforç en la identificació i entrevista de tots els pacients que complissin els criteris d'inclusió de l'estudi (apartat 3.1). Dels 285 pacients identificats, tan sols 34 (12%) no van ser entrevistats, a causa principalment de la mort del pacient (n=27) (apartat 4.1.1). Els pacients no entrevistats, respecte els entrevistats, eren més grans, tenien una malaltia més localitzada, amb una proporció de tractament pal·liatiu també més gran, i van ingressar en major proporció per urgències. Respecte el possible biaix de selecció introduït pel fet de no poder incloure aquests pacients, cal assenyalar que la majoria de treballs sobre factors pronòstics del càncer (incloent la durada dels símptomes) acostumen a excloure els pacients morts durant els 30 dies després del primer tractament (mortalitat operatòria). Quan es va efectuar aquesta restricció sobre els 251 pacients entrevistats, no es van produir diferències notables respecte l'efecte dels intervals de retard diagnòstic i la resta de variables en el risc relatiu de morir (i per això no es van excloure de les anàlisis). D'acord amb això, sembla raonable pensar que tampoc existirien grans diferències si s'haguessin inclòs els pacients que no van poder ser entrevistats, i que de "manera natural" van ser

exclusos. Igualment, és poc probable que operessin factors diferencials respecte a la durada dels seus símptomes entre els 7 pacients restants que no van poder ser entrevistats.

Un altre aspecte relacionat amb la selecció dels pacients és la seva representativitat i per extensió la validesa externa o generabilitat del resultat obtingut. És evident que, com a qualsevol sèrie de casos hospitalària, els casos inclosos representen un grup particular de pacients (Fletcher et al. 1989; Porta et al. 1987). Per citar dues característiques que semblen importants dels pacients estudiats, tan sols un 17% tenien estudis de batxillerat o superiors, i el 65% van ingressar a l'hospital pel servei d'urgències. Una generalització dels resultats d'aquest estudi a *tots* els pacients amb càncer d'esòfag, estómac, còlon o recte diagnosticats a Catalunya, o a Barcelona si es vol ser més limitat, seria, clarament, errònea.

El *seguiment dels pacients* ha intentat ser el més intensiu i complert possible, sense donar cabuda en el disseny del seguiment a biaixos deguts a una determinació diferencial de l'estat vital del pacient (per exemple, fent un major o menor esforç en la determinació de l'estat vital segons característiques determinades del pacient, com ara el tipus de càncer, l'edat, etc.). És evident que els pacients pertanyents a la segona sèrie d'inclusió (diagnosticats entre juliol del 1991 i gener del 1992) han tingut globalment un temps de seguiment menor, amb un màxim de 34 mesos i un mínim de 17 mesos. Això, no obstant, no és una limitació en aquest tipus d'estudi. En primer lloc, l'elevada mortalitat d'aquests pacients (el 50% moren, aproximadament, en el primer any de seguiment) fa que un temps de seguiment de 17 mesos sigui suficient per detectar la major part de la mortalitat. En segon lloc, les tècniques estadístiques utilitzades permeten l'existència de dades amb un seguiment incomplet (observacions censurades) que es tenen en compte en el càlcul de les probabilitats condicionades de supervivència (Cox & Oakes 1984, Estève et al. 1994) (veure apartat 3.4.3.2).

En aquest estudi l'esdeveniment d'interès per determinar el temps de seguiment és la mort per qualsevol causa (o la data de censura per altres causes). Donada l'elevada probabilitat que els pacients afectes de càncer d'esòfag, estómac, còlon o recte morin a causa del càncer i no a causa d'altres processos i la dificultat en obtenir la causa fonamental de defunció d'aquests pacients a través dels Registres de Mortalitat

institucionals es va assumir que en tots els casos el càncer va ser la causa de la mort. Alguns estudis sobre retard diagnòstic han tingut en compte la causa de mort, sense que les diferències reals sobre les estimacions fossin considerables. Per exemple, en un estudi en el nord d'Itàlia de base poblacional la mortalitat als 3 i 5 anys per totes les causes va ser del 54% i 63% mentre que la mortalitat específica pel càncer colorectal va ser del 51% i 57% respectivament (Ponz de Leon et al. 1992).

5.4 Propostes d'investigació

Aquest estudi és un dels primers que ha avaluat la influència de la durada dels símptomes en la supervivència del càncer digestiu en una sèrie de pacients que havien estat prèviament entrevistats, amb els avantatges que això representa sobre la mesura de la durada dels símptomes i la informació sobre la recerca d'atenció mèdica, i amb la limitació relativa a la grandària de la mostra, com s'ha explicat anteriorment. Aquest estudi no és, en cap cas, definitiu, sinó una aproximació –tan rigorosa i exhaustiva com ha estat possible– a una de les qüestions més plantejades en el context del complex tema de recerca que representa el "retard diagnòstic i terapèutic" del càncer.

- Altres interrogants romanen oberts per a ser contestats en futures investigacions que es puguin realitzar amb les mateixes dades o a partir de nova informació procedent d'entrevistes o de registres poblacionals o hospitalaris de càncer. Aquests nous estudis s'haurien de beneficiar de les limitacions i avantatges posats de manifest tant en la present investigació com en treballs anteriors (Porta et al. 1989b, Porta et al. 1991). Possibles línies d'investigació a considerar, molt relacionades alhora entre elles, referides al concepte de "retard diagnòstic i terapèutic del càncer", les seves causes o conseqüències, o aspectes més metodològics són:
- Aprofundir en la caracterització de l'inici i tipus de símptomes: comparar la informació recollida amb qüestionari amb l'obtinguda en una entrevista oberta.
- Re-eleaborar el concepte d'inici dels símptomes: caracteritzar els grups de símptomes d'aparició simultània o concurrent i les relacions entre ells.
- Estudiar les característiques de la durada dels símptomes en grups de pacients no seleccionats, amb base poblacional, que incloguin pacients amb característiques diverses (per exemple, de diferent nivell sociocultural, diagnosticats en diferents àmbits del sistema sanitari, etc.).
- Comparar la supervivència entre els pacients simptomàtics (i diversos temps de retard) i asimptomàtics provinents de la mateixa base poblacional.

- Desenvolupar un qüestionari breu per determinar de manera precisa i fiable l'inici dels símptomes que fos utilitzable en un context clínic (anamnesi del pacient) o en estudis epidemiològics o clínics sobre el càncer (estudis cas-control, assaigs clínics, etc.) de manera que aquesta informació fos recollida pràcticament de manera rutinària (com ho són altres variables: sexe, edat, professió, etc.).
- Estudiar la influència del nombre i tipus de símptomes i altres variables sobre la probabilitat de ser diagnosticat, com a variable dependent del temps.

Aquests estudis, o altres que es puguin plantejar per a un millor coneixement del "retard diagnòstic i terapèutic" en el càncer i la seva influència sobre la supervivència, es presenten al mateix temps com a un punt de trobada de diferents disciplines: qualsevol progrés que es pugui fer no vindrà exclusivament des de l'epidemiologia o des d'una especialitat aïllada sinó des del treball seriós i conjunt entre diferents professionals, com ara oncòlegs, epidemiòlegs, sociòlegs, professionals de l'assistència primària, psicòlegs, estadístics o antropòlegs. Si bé aquesta necessària multi- o transdisciplinarietat pot semblar *a priori* un element que compliqui aquesta ja de per si complexa matèria d'estudi, per a la majoria dels investigadors que hem abocat bona part dels nostres esforços en ella no és sinó un al·licient més per proseguir la recerca.

6. CONCLUSIONS

1. La supervivència crua dels pacients afectes de càncer del tub digestiu (esòfag, estómac, còlon i recte) no presenta diferències segons la durada total dels símptomes (interval primer símptoma-diagnòstic) o les seves components (interval primer símptoma-primera visita i interval primera visita-diagnòstic).
2. El risc relatiu cru de morir (RR) en els pacients afectes de càncer del tub digestiu segons la durada total dels símptomes (interval primer símptoma-diagnòstic) o les seves components (interval primer símptoma-primera visita i interval primera visita-diagnòstic) presenta una forma d'U invertida: augmenta lleugerament en els pacients amb un intervals curts mentre que desapareix en els pacients amb intervals més grans, sense que els RRs siguin estadísticament significatius.
3. La durada total dels símptomes (interval primer símptoma-diagnòstic) i les seves components (interval primer símptoma-diagnòstic) no condicionen una major o menor supervivència en els pacients afectes de càncer del tub digestiu quan es tenen en compte altres variables predictores de la supervivència.
4. L'edat avançada dels pacients, els càncers en estadi disseminat i la pobra diferenciació histològica del càncer, ingressar per urgències a l'hospital i amb diagnòstic inespecífic són els factors determinants d'una major mortalitat en els pacients afectes de càncer del tub digestiu.

5. El tipus i nombre de símptomes inicials, el temps d'aparició de la simptomatologia i la velocitat d'aparició dels símptomes no determinen una major o menor mortalitat, àdhuc després de tenir en compte altres variables, en els pacients afectes de càncer del tub digestiu.

6. Les variables relacionades amb la primera visita al metge i l'ingrés a l'hospital (importància atribuïda pel pacient al primer símptoma, visita al metge a causa del primer símptoma, iniciativa de la primera visita, nombre, vegades de metges vistos, iniciativa de l'ingrés) no determinen una major o menor mortalitat, àdhuc després de tenir en compte altres variables, en els pacients afectes de càncer del tub digestiu.

- Akdas A, Kirkalt Z, Remzi D (1986). The role of delay in stage-III testicular tumors. *Eur Urol*; 12: 151-153.
- Alvarez-Dardet C, Bolúmar F, García Benavides F. La detección precoz de enfermedades. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 221-225.
- Antonovsky A, Hartman H (1974). Delay in the detection of cáncer: A review of the literature. *Health Educ Monographs*; 2: 98-128.
- Appelqvist P (1972). Carcinoma of the oesophagus and gastric cardia. *Acta Chir Scand*; Suppl 430: 1-92
- Bako G, Hill GB, Ferenczi L, Hanson J (1988). Factors influencing the survival of patients with cancer of the colon or rectum. *Chron Dis Can*; 9: 101-104.
- Barber KW, Gage RP, Prietsley JT (1961). Significance of duration of symptoms and size of lesion in the prognosis of gastric carcinoma. *Surg Gynecol Obstet*. 113: 673-676.
- Basnett I, Pollock AM, Gill M. Collecting data on cancer. *Br Med J* 1994; 308: 791.
- Bassett ML, Bennett SA, Goulston KJ. Colorectal cancer. A study of 230 patients. *Med J Aust* 1979; 1: 589-92.
- Battista RN, Grover SA (1988). Early detection of cancer: an overview. *Ann Rev Public Health*; 9: 21-45.
- Belloc J (1993). Estudio ambidireccional sobre las causas y consecuencias del retraso diagnóstico en las neoplasias sintomáticas del tubo digestivo. Barcelona: 1993. Tesis Doctoral. Universitat Autònoma de Barcelona.
- Belloc J, Porta M, Malats N, Gallén M, Planas J. El síntoma inicial atribuible al cáncer en los tumores del tubo digestivo. Un análisis de la concordancia entre el paciente y el médico. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 401-407.
- Blalock J, Ochsner A (1957). Carcinoma of the stomach. A study of 18 five year survivors. *Ann Surg*; 145: 726-737.
- Bosch FX, Español J, Campillo M, Rifa R, Cornellá J, Viladiu P (1983). Análisis general del registro de tumores del hospital de Sta. Caterina de Girona. Descripción de la serie y estudio del retardo diagnóstico y terapéutico. *Rev Esp Oncol*; 30: 209-223.
- Brookes VS, Waterhouse JAH, Powell DJ (1965). Carcinoma of the stomach: a 10 year survey of results and of factors affecting prognosis. *Br Med J*; 1: 1577-1583.
- Brown CH, Merlo M, Hazard JB (1961). Clinical study of five-year survivors after surgery for gastric carcinoma. *Cleveland Clinic Foundation*. ; 40: 188-196.
- Carter KJ, Schaffer HA, Ritchie WP (1984). Early gastric cancer. *Ann Surg*; 199: 604-609.
- Coates RJ, Bransfield DD, Wesley M, Hankey B, Eley JW, Greenberg RS, Flanders D, Hunter CP, Edwards BK, Forman M, Chen VW, Reynolds P, Boyd P, Austin D, Muss H, Blacklow RS, Black/White Cancer Survival Study Group. Differences between black and white women with breast cancer in time from symptom recognition to medical consultation. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (12): 938-950.
- Cobb B, Clark L, Mcguire C, Howe CD (1954). Patient-responsible delay of treatment in cancer. A social psychological study. *Cancer*; 7: 920-926.

- Codina A, Salvá JA, Fernández-Llamazares J, Fernández F, Moreno V (1988). Factores pronósticos en el cáncer colorrectal. *Acta Chir Cata*; 9: 109-116.
- Devesa JM, Morales V, Custardoy A, Saul J, Enriquez P (1982). Tiempo de evolución de los síntomas hasta el momento del diagnóstico en el cáncer colo-rectal. ¿Cuál es su valor? *Cir Esp*; 36: 25-28.
- Devesa JM, Morales V, Moreira V, Hernández F, Boixeda D, Fresneda V (1980). Historia natural del cancer colorrectal en nuestro medio. *Cir Esp*; 34: 188-196.
- Edwards HC (1950). Carcinoma of the stomach. *Br Med J*; 1: 975-978.
- Eisenberg L, Kleinman A, eds. *The relevance of social science for medicine*. Dordrecht: Reidel, 1981.
- Faivre J, Milan C, Hillon P, Boutron MC, Michiels R, Klepping C (1983). Incidence, traitement et survie des cancers digestifs dans le département de la Côte d'Or (1976-1980). *Rev Fr Gastroenterol*; 194.
- Farr CE. Delay in the treatment of cancer. *Am J Med Sciences* 1919; 157: 34-35.
- Feigl P, Glaefke G, Ford L, Diehr P, Chu J. Studying patterns of cancer care: How useful is the medical record? *Am J Public Health* 1988; 78: 526-533.
- Fletcher Rh, Fletcher SW, Wagner EH (1988). *Clinical Epidemiology: the essentials*, 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins.
- Fowler WC, Freeman AC, Hulka BS, Kaluzny AD, O'Keefe SP, Symons MJ, Lee YY (1984). Delays in cervical cancer treatment: an assessment of patient and provider characteristics. In: *Advances in cancer control: epidemiology and research*. New York: Alan R. Liss.; 265-274.
- Funch DP (1985). Diagnostic delay in symptomatic colorectal cancer. *Cancer*; 56: 2120-2124.
- Gifford SM. The meaning of lumps: a case study of the ambiguities of risk. In: Janes CR, Stall R, Gifford SM, eds. *Anthropology and epidemiology. Interdisciplinary approaches to the study of health and disease*. Dordrecht: Reidel, 1986: 213-246.
- Goldsen RK (1963). Patient delay in seeking cancer diagnosis: behavioral aspects. *J Chronic Dis*; 16: 427-436.
- Goldsen RK, Gerhardt PR, Handy VH (1957). Some factors related to patient delay in seeking diagnosis for cancer symptoms. *Cancer*; 10: 1-7.
- Gómez S, Torregrosa S, Cuñat E, Lozano JA, Tovar O, Del Pino J et al. (1989). Neoplasias rectales. Presentación de 588 casos y revisión de la literatura. *Rev Esp Ap Digest*; 76: 132-137.
- Gould-Martin K, Paganini-Hill A, Casagrande C, Mack T, Ross RK (1982). Behavioral and biological determinants of surgical stage of breast cancer. *Prev Med*; 11: 429-440.
- Graffner H, Olsson SA (1986). Patient's and doctor's delay in carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol*; 31: 188-190.
- Gray DB, Ward GE (1952). Delay in diagnosis of carcinoma of the stomach. *Am J Surg*; 83: 524-526.
- Green LW, Roberts BJ (1974). The research literature on why women delay in seeking medical care for breast symptoms. *Health Educ Monographs*; 2: 129-177.

- Green PHR, O'Toole KM, Weinberg LM, Goldfarb JP (1981). Early gastric cancer. *Gastroenterology*; 81: 247-256.
- Guerra A, Borda F, Valerdi JJ, Fortún MT, Vidán JR, Uribarrena R, et al. (1990). Carcinoma epidermoide esofágico: relación de la demora diagnóstica con el estadiaje tumoral y el pronóstico. *Gastroenterol Hepatol*; 13: 294-297.
- Gutiérrez A, Martín A, Díez M et al (1991). Retardo diagnóstico en el cáncer gástrico. *Rev Esp Enf Digest*; 80 (supl 1): 33-34.
- Hackett TP, Cassem NH, Raker JW (1973). Patient delay in cancer. *N Engl J Med*; 289: 14-20.
- Harlow SD, Linet MS. Agreement between questionnaire data and medical records. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 233-248.
- Haugstvedt TK, Viste A, Eide GE, Members OS (1991). Patient and physician treatment delay in patients with stomach cancer in Norway: is it important? *Scand J Gastroenterol*; 26: 611-619.
- Henderson JG (1965). Denial and repression as factors in the delay of patients with cancer presenting themselves to the physician. *Ann New York Acad Sci*; 125: 856-864.
- Henderson JG, Wittkower ED, Loughheed MN. A psychiatric investigation of the delay factor in patient to doctor presentation in cancer. *J Psychosomatic Res* 1958; 3: 27-41.
- Hidalgo LA, Guillaumes S, Salvador R, Trias R (1988). Retardo diagnóstico y estadio tumoral en la neoplasia de recto. *Cir Esp*; 43: 583-588.
- Higginson J (1962). Patient delay with reference to stage of cancer. *Cancer*; 15: 50-56.
- Holliday HW, Hardcastle JD (1979). Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *Lancet*; 10: 309-311.
- Hulley SB, Cummings SR (1988). *Designing Clinical Research*. Baltimore: Williams & Wilkins.
- Hultborn KA (1952). Cancer of the colon and rectum. A clinical and pathological study with special reference to the possibilities of improving the diagnostic methods and the therapeutic results in adenocarcinoma. *Acta Chir Scand*; Suppl 172: 1-188.
- Ikossi-O'Connor MG, Douglass HO (1984). Gastric cancer in young patients. *J Surg Oncol*; 26: 219-224.
- Irvin TT, Greaney MG (1977). Duration of symptoms and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet*; 144: 883-886.
- Jolly KD, Scott JP, MacKinnon, Clarke AM (1982). Diagnosis and survival in carcinoma of the large bowel. *Aust NZ J Surg*; 52: 12-6.
- Kaufman S, Grabau JC, Loré JM (1980). Symptomatology in head and neck cancer: A quantitative review of 385 cases. *Am J Public Health*; 70: 520-522.
- Keddie N, Hargreaves A (1968). Symptoms of carcinoma of the colon and rectum. *Lancet*; 2: 749-750.
- Khubchandani M (1985). Relationship of symptom duration and survival in patients with carcinoma of the colon and rectum. *Dis Col Rectum*; 28: 585-587.
- King RA, Leach JE (1950). Factors contributing to delay by patients in seeking medical care. *Cancer*; 3: 571-579.

- Kruskal JB, McCully RB, Madden MV, Dent DM (1986). Gastric carcinoma, a current clinical profile. *S Afr Med J*; 70: 7-10.
- Kutner B, Makover HB, Oppenheim A (1958). Delay in the diagnosis and treatment of cancer: a critical analysis of the literature. *J Chron Dis*; 7: 95-120.
- Lawrence EA, Kay JH, Conn NH (1946). Carcinoma of the stomach. A ten-year survey made in a general hospital. *Surgery*; 19: 504-514.
- Lawrence EA, Kay JH, Conn NH (1946). Carcinoma of the stomach. A ten-year survey made in a general hospital. *Surgery*; 19: 504-514.
- Leach JE, Robbins GF (1947). Delay in the diagnosis of cancer. *JAMA*; 135: 5-8.
- Lee BY, Thompson SA, DeLuccia VC (1967). Carcinoma of the esophagus. *Int Surg*; 47: 84-86.
- Lim BS, Dennis CR, Gardner B, Newman J (1974). Analysis of survival versus patient and doctor delay of treatment in gastrointestinal cancer. *Am J Surg*; 127: 210-214.
- MacAdam DB (1979). A study in general practice of the symptoms and delay patterns in the diagnosis of gastrointestinal cancer. *J R Coll Gen Practitioners*; 29: 723-729.
- MacArthur C, Pendleton LL, Smith A (1985). Treatment delay in patients with bladder tumours. *J Epidemiol and Community Health*; 39: 63-66.
- MacArthur C, Smith A (1984). Factors associated with speed of diagnosis, referral, and treatment in colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health*; 38: 122-126.
- Maguire A, Porta M, Malats N, *et al.* Cancer survival and the duration of symptoms. An analysis of possible forms of the risk function. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 785-792.
- Maimon SN, Palmer WL (1948). Prognosis in gastric cancer. A study of five-year survivors. *Am J Med*; 5: 230-236.
- Malats N, Belloc J, Gallén M, Porta M (1995). Disagreement between hospital medical records and a structured patient interview on the type and date of the first symptom in cancers of the digestive tract. *Rev Epidemiol Sante Public (en premsa)*.
- Marshall JT, Gregorio DI, Walsh D (1982). Sex differences in illness behavior: care seeking among cancer patients. *J Health Soc Behav*; 23: 197-204.
- McDermott F, Hughes E, Pihl E, Milne B, Price A (1981). Symptom duration and survival prospects in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet* 153: 321-6.
- Merletti F, Faggiano F, Boffetta P, Lehmann W, Rombolà A, Amasio E *et al* (1990). Topographic Classification, Clinical Characteristics, and Diagnostic Delay of Cancer of the Larynx/Hypopharynx in Torino, Italy. *Cancer*; 66: 1711-1716.
- Mikulin T, Hardcastle JD (1987). Gastric cancer. Delay in diagnosis and its causes. *Eur J Cancer Clin Oncol*; 23: 1683-1690.
- Molina C (1993). Demora diagnóstica y terapéutica en el cáncer del tubo digestivo. Un análisis de la concordancia en las respuestas de los pacientes sobre el proceso clínico y asistencial. Tesis Doctoral. Barcelona: Universitat Autònoma de Barcelona.
- Molina MC, Porta M, Malats N, Jariod M, Piñol JL, Fernandez E. Percepción del inicio y la evolución de la sintomatología en pacientes hospitalizados con cáncer del tubo digestivo. *Neoplasia* 1994; 11: 119-125.

Moore JR, Morton HS (1955). Gastric carcinoma. A statistical review of 427 cases of carcinoma of the stomach from 1941 through 1950. *Ann Surg*; 141: 185-192.

Morrison AS (1985). *Screening in chronic disease*. New York: Oxford University Press.

Mustard RA, Ibberson O (1956). Carcinoma of the esophagus. A review of 381 cases admitted to Toronto General Hospital 1937-1953 inclusive. *Ann Surg*; 144: 927-940.

Nagao F, Takahashi N (1979). Diagnosis of advanced gastric cancer. *World J Surg*; 3: 693-700.

Nilsson E, Bolin S, Sjö Dahl R (1982). Carcinoma of the colon and rectum. Delay in diagnosis. *Acta Chir Scand*; 148: 617-622.

Ojala K, Sorri M, Jokinen K, Kairaluoma MI (1982). Symptoms and diagnostic delay in patients with carcinoma of oesophagus and gastric cardia: a retrospective study of 225 patients. *Postgrad Med J*; 58: 264-267.

Pack GT, Gallo JS (1938). The culpability for delay in the treatment of cancer. *Am J Cancer*; 33: 443-462.

Pahlman L, Glimelius B, Enblad P (1985). Clinical characteristics and their relation to surgical curability in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Chir Scand*; 151: 687-693.

Pescatori M, Maria G, Baltrani B, Mattana C (1982). Site, Emergency, and duration of symptoms in the prognosis of colorectal cancer. *Dis Col Rectum*; 25: 33-40.

Pettit HS (1957). Carcinoma of the esophagus. A statistical study. *AJR*; 77: 818-825.

Pitluk H, Poticha M (1983). Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Surg Gynecol Obstet*; 157: 335-337.

Planas J, Gallén M, Malats N, Porta M, Guasch I. Registro de tumores del Hospital del Mar (Barcelona). Análisis descriptivo 1978-1986. *Rev Clin Esp* 1988; 183: 175-9.

Polissar L, Sim D, Francis A (1981). Survival of colorectal cancer patients in relation to duration of symptoms and other prognostic factors. *Dis Col Rectum*; 24: 364-369

Porta M, Belloc J, Malats N (1989). Estudios españoles sobre la demora diagnóstica y terapéutica en el cáncer. Un análisis crítico de su metodología y resultados. En: Porta M, Alvarez-Dardet C, eds. *Revisiones en Salud Pública*, 1. Barcelona: Masson ed.; 197-226.

Porta M, Gallén M, Malats N, Planas J (1991). Influence of "diagnostic delay" upon cancer survival: an analysis of five tumour sites. *J Epidemiol Community Health*; 45: 225-230.

Porta M, Malats N, Belloc J, Gallén M, Fernandez E (1995). Do we believe what patients say on their neoplastic symptoms? An analysis of factors that influence the interviewer's judgement. (Presentat per a la seva publicació).

Porta Serra M, Gallén M, Planas J, Malats N (1989a). El intervalo síntoma-diagnóstico: una aproximación posible a la historia natural de las neoplasias. *Rev San Hig Pub*; 63: 91-109.

Robbins GF, Conte AJ, Leach JE, MacDonald M (1950). Delay in diagnosis and treatment of cancer. *JAMA*; 143: 346-348.

Robinson E, Mohilever J, Zidan J, Sapir D (1984). Delay in diagnosis of cancer. Possible effects on the stage of disease and survival. *Cancer*; 54: 1454-1460.

- Robinson E, Mohilever J, Zidan J, Sapir D (1986). Colorectal cancer: Incidence, delay in diagnosis and stage of disease. *Eur J Cancer Clin Oncol*; 22: 157-161.
- Rowe-Jones DC, Aylett SO (1965). Delay in treatment in carcinoma of colon and rectum. *Lancet*; 13: 973-976.
- Samet JM, Hunt WC, Goodwin JS (1990). Determinants of Cancer Stage. A population-based study of elderly new mexicans. *Cancer*; 66: 1302-1307.
- Sanders RL, Mcburney RP (1954). Primary carcinoma of the stomach. Review of the hundred and eight surgical cases. *Am Surg*; 20: 952-958.
- Selker HP, Beshansky JR, Pauker SG, Kassirer JP. The epidemiology of delays in a teaching hospital. *Med Care* 1989; 27 (2): 112-129.
- Simmons CC, Daland EM, Wallace RH (1933). Delay in the treatment of cancer. *N Eng J Med*; 208: 1097-1100.
- Simmons CC, Daland EM, Wallace RH (1933). Delay in the treatment of cancer. *N Eng J Med*; 208: 1097-1100.
- Stubbs RS, Long MG (1986). Symptom duration and pathologic staging of colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol*; 12: 127-130.
- Sweet RH, Twaddle AC (1969). An exploration of delay in hospitalization. *Inquiry*; 6: 35-41.
- Thomson JW, MacGregor AB, Macleod DAD (1971). Some aspects of cancer of the stomach. *J R Coll Surg Edim*; 16: 287-298.
- Titchener JL, Zwerling I, Gottschalk L, Levina M, Culberston W, Cohen S et al. (1956). Problem of delay in seeking surgical care. *JAMA*; 160: 1187-1193.
- Turunen MJ, Peltokallio P (1984). Retraso en el diagnóstico de cancer colorrectal. *Barc Maté Jiménez J, Rodríguez Sarbelio, Pajares García JM. Demóra diagnóstica en el carcinoma de colon y recto: estudio prospectivo entre 1978 y 1982. Rev Esp Enf Ap Digest* 1984; 66 (4): 307-310.
- Twaddle AC. Sickness and the sickness career: some implications. In: Eisenberg L, Kleinman A, eds. *The relevance of Social Science for Medicine*. Dordrecht: Reidel, 1981: 111-33.
- Weed TE, Nuessle W, Ochsner A. Carcinoma of the stomach (1981). Why are failing to improve survival?. *Ann Surg*. 407-413.
- Welch CE, Burke JF (1962). Carcinoma of the colon and rectum. *N Eng J Med*; 266: 211-219.
- Wile et al 1993
- Wu YK, Loucks HH (1951). Carcinoma of the esophagus or cardia of the stomach. *Ann Sur*; 134: 946-956.
- Younghusband JD, Aluwihare APR (1970). Carcinoma of the oesophagus: factors influencing survival. *Br J Surg*; 57: 422-430.
- Ziliotto A, Kunzle JE, De Souza A, Colicchio-Filho O (1987). Evolutive and prognostic aspects in gastric cancer. *Cancer*; 59: 811-817.

Zilling TL, Walther BS, Ahren B (1990). Delay in diagnosis of gastric cancer: A prospective study evaluating doctors' and patients' delay and its influence on five year survival. *Anticancer Research*; 10: 411-416