

# Biopsia por cepillado con el OralCDx®. Estado de la cuestión

## *Brush biopsy with the OralCDx®. State of te evidence*

Matos Cruz R\*, Bascones-Martínez A\*\*

### RESUMEN

La controversia en torno al OralCDx® (OralScan Laboratories Inc., Suffern, Nueva York) se ha mantenido desde la publicación del primer estudio evaluando la validez y seguridad de esta prueba diagnóstica, como artículo de portada de la revista JADA en 1999. Aunque el estudio fue muy elogiado por algunos, otros han cuestionado la interpretación de la estadística y por consiguiente la aplicabilidad clínica de estos resultados. Esto dio lugar a lo que Greenberg designó la “controversia del cepillo” y a una incertidumbre, que aún hoy prevalece, en cuanto al uso de esta prueba diagnóstica. Entendemos que es importante llevar a cabo un análisis actualizado de la literatura que permita resumir la evidencia actual en torno al OralCDx®. El objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica relacionada con la precisión del sistema de Test de cepillado OralCDx® como técnica adyuvante de diagnóstico de LOMP. Se resumen datos acerca del diseño, muestras y características del grupo de estudio, intervenciones, resultados comunicados y medidas básicas de precisión diagnóstica de este método adyuvante, a partir de los estudios clínicos publicados entre los años de 1999 y 2013.

**Palabras clave:** Cáncer oral, condiciones precancerosas, diagnóstico, biopsia por cepillado, análisis asistido por ordenador.

### SUMMARY

The controversy surrounding the OralCDx® (OralScan Laboratories Inc., Suffern, New York) has been on since the first study evaluating the validity and safety of this diagnostic test was published as cover story of the JADA in 1999. Although the study was highly praised by some, others have challenged the interpretation of the statistics and therefore the practical implications of these results. This resulted in what Greenberg called the “brush controversy” and in an uncertainty regarding the use of this diagnostic test that still prevails today. We believe it is important to conduct an updated review of the literature to summarize the current evidence regarding OralCDx®. The aim of this article is to review the literature regarding the accuracy of the OralCDx® brush biopsy in the detection or diagnosis of oral premalignant and malignant lesions (OPML). We abstracted data relating to study design, sampling and characteristics of the study group, interventions, reported outcomes and diagnostic accuracy of this adjunctive aid from the clinical studies published between 1999 and 2013.

**Key words:** Oral cancer, precancerous conditions, diagnosis, brush biopsy, computer-assisted analysis.

**Fecha de recepción:** 15 de abril de 2013.

**Aceptado para publicación:** 12 de mayo de 2013.

Matos Cruz R, Bascones-Martínez A. Biopsia por cepillado con el OralCDx®. Estado de la cuestión. *Av. Odontoestomatol* 2013; 29 (3): 139-149.

\* Odontólogo. Doctorando en el Departamento de Estomatología III - Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

\*\* Catedrático de Medicina Bucal y Periodoncia. Departamento de Estomatología III - Medicina y Cirugía Bucofacial. Facultad de Odontología. Universidad Complutense de Madrid.

## INTRODUCCIÓN

La controversia en torno al OralCDx® (OralScan Laboratories Inc., Suffern, Nueva York), una técnica adyuvante de diagnóstico de lesiones orales potencialmente malignas y malignas (LOMP) de la mucosa oral se ha mantenido desde la publicación del primer estudio evaluando la validez y seguridad de esta prueba diagnóstica, como artículo de portada de la JADA en 1999 (1).

En este ensayo clínico multicéntrico prospectivo a doble ciego se demostró que el sistema de test de cepillado OralCDx® caracterizado por el uso de un cepillo especialmente diseñado para penetrar en la mucosa y recoger una muestra transepitelial, combinado con un sistema informático que ayuda a analizarla muestra superioridad respecto a las técnicas tradicionales de citología oral, principalmente debido a la importante reducción en la tasa de resultados falsos negativos (1). Más aún, se demostró que el OralCDx® es una técnica adyuvante válida y segura y, por tanto, de alta precisión diagnóstica (1).

Aunque el estudio realizado por el Dr. Sciubba fue muy elogiado por algunos, otros han cuestionado la interpretación de la estadística y por consiguiente la aplicabilidad clínica de estos resultados (2). Ensayos clínicos con diferencias en la metodología utilizada mostraron resultados contradictorios a los observados por Sciubba y cols. (2-7). Esto dio lugar a lo que Greenberg designó la “controversia del cepillo” y a una incertidumbre, que aún hoy prevalece, en cuanto al uso de esta prueba diagnóstica como herramienta adyuvante de detección de LOMP (8).

En varias revisiones sistemáticas se concluyó que no existe evidencia suficiente para apoyar el uso de esta prueba diagnóstica como una técnica general de detección de Cáncer Oral (CO) y LOMP (9-12, 30). Una revisión Cochrane, de ensayos clínicos prospectivos, se concluyó que la utilización de una prueba como el OralCDx® no reduce la tasa de mortalidad asociada al CO (9). Los investigadores concluyeron además que no existen pruebas sólidas para sugerir que esta técnica es beneficiosa o perjudicial como técnica adyuvante de diagnóstico (9).

Patton y cols. (2008) concluyeron que el OralCDx® es una herramienta útil en la evaluación de cambios displásicos en lesiones con aspecto clínico “sospechoso” (o con signos clínicos de malignidad) y que, sin embargo, dados los criterios de inclusión, se cuenta con datos insuficientes para evaluar su utilidad en lesiones orales de aspecto clínico “insospechoso” o benigno (10). En un documento de posición de la Academia Americana de Patología Oral y Maxilofacial, Lingen y cols. (2008) concluyeron que, a pesar de que la comercialización de estos métodos pueda aumentar la conciencia pública relativamente al cáncer oral, por más tentadora que sea la idea de que estas tecnologías pueden, más allá de examen oral convencional (EOC) por sí solo, mejorar la detección del cáncer, esto aún no ha sido confirmado con rigor (11). Rethman y cols. (2010) sugieren que no hay suficiente evidencia para apoyar el “screening” de CO y la utilización de técnicas adyuvantes de diagnóstico de LOMP (12). Huber y cols. (2012) concluyeron que a pesar de que el OralCDx® pueda tener la capacidad de detectar displasia epitelial (DE) en lesiones de aspecto clínico “inocuo” o benigno, en estudios clínicos publicados recientemente siguen observándose resultados contradictorios en cuanto a su aplicabilidad clínica general. El test diagnóstico gold-standard para las lesiones de mucosa oral que sugieren o no premalignidad o malignidad continúa siendo la biopsia tisular y la exploración histopatológica (30).

El OralCDx® sigue comercializándose aún hoy por todo el mundo, a los dentistas generales y otros especialistas en la práctica dental. Hay algunos informes con tasas importantes de resultados falsos negativos obtenidos con el OralCDx® que ponen de relieve la necesidad de evaluar de forma adecuada esta tasa y sus consecuencias (2-7). Los Odontólogos que ya utilizan esta herramienta diagnóstica o están pensando en hacerlo pueden verse confundidos o incluso desconocer el estado de la cuestión y la evidencia que apoya o rechaza la eficacia de esta técnica adyuvante de diagnóstico. Por ello, entendemos que es importante llevar a cabo un análisis pormenorizado de la literatura que permita resumir la evidencia actual en torno al OralCDx®. El objetivo de este artículo es realizar una revisión bibliográfica relacionada con la precisión del sistema de test de cepillado OralCDx® como técnica adyuvante de diag-

nóstico de LOMP. Se resumen datos acerca del diseño, muestras y características del grupo de estudio, intervenciones, resultados comunicados y medidas básicas de precisión diagnóstica de este método adyuvante, a partir de los estudios clínicos publicados entre los años de 1999 y 2013.

## **BIOPSIA POR CEPILLADO CON EL ORALCDX®: ESTUDIOS CLÍNICOS**

Sciubba y cols. (1999) llevaron a cabo un ensayo clínico multicéntrico prospectivo, a doble ciego, en 35 Centros Académicos Odontológicos de E.U.A. con un total de 945 pacientes reclutados entre 1998 y 1999 (1). Este fue el primer estudio clínico publicado en la literatura que evalúa la validez (sensibilidad y especificidad) y la seguridad (VPP) del OralCDx® (OralScan Laboratories Inc., Suffern, NY), en la detección de LOMP de la mucosa oral (1).

Odontólogos especializados en Patología Oral y Maxilofacial y en Cirugía Oral tomaron las muestras. La gran mayoría recibieron instrucciones previo a la toma de muestras con el OralCDx®. En este estudio sólo se incluyeron lesiones orales con componente epitelial. Se excluyeron lesiones orales cubiertas de un epitelio normal o clínicamente intacto. Las lesiones incluidas se clasificaron en Clase I de Sciubba (o lesiones orales de aspecto clínico “sospechoso” que causen sospecha de neoplasia intraepitelial) y Clase II de Sciubba (o lesiones orales de aspecto clínico “inocuo” o benigno). Las lesiones Clase I se sometieron a ambas pruebas; las de Clase II se sometieron únicamente al OralCDx® y aquellas cuyo resultado fue “positivo” o “atípico” se sometieron, a discreción del examinador, a una biopsia tisular a posteriori.

Un solo investigador, con una formación especializada en citología oral y ciego a los resultados del análisis histopatológico, analizó las muestras del OralCDx®, clasificando los resultados como “negativo”, “atípico”, “positivo” para displasia o “inadecuado”. Por definición, los resultados “atípico” y “positivo”, se definieron como resultados “anormales” y los resultados “inadecuados” se excluyeron del análisis. La evaluación histopatológica fue llevada a cabo por patólogos orales y maxilofaciales de cada una de las instituciones participantes en el estudio, ciegos a los

datos clínicos y demográficos y a los resultados del OralCDx®. Se calculó la sensibilidad, especificidad y VPP de la prueba diagnóstica.

La mayoría de los sujetos incluidos eran mujeres (M:H 502:43) y no consumían tabaco o alcohol. La media de edad fue 55 años. Se incluyeron lesiones orales de características clínicas diversas, localizadas en varias regiones de la mucosa oral, 298 de las que eran Clase I de Sciubba y la mayoría (n=647) Clase II. Esto lo que está de acuerdo con los datos publicados en la literatura, ya que estas son las lesiones más prevalentes en poblaciones con estas características demográficas (19, 23). Para el cálculo de las medidas de validez de la prueba se utilizó los datos de todas las lesiones de Clase I y II sometidas a ambos procedimientos diagnósticos, comparando los resultados de forma independiente. De un total de 945 lesiones, 131 eran displásicas o carcinomas en la histopatología. De éstas, 29 eran Clase II (16 positivas y 13, atípicas) y el resto (n=102) eran Clase I. De las 29 lesiones de Clase II, ninguna era benigna en la histopatología. Todos resultados positivos y atípicos eran malignos en la histopatología, lo que indica que los resultados obtenidos con la prueba test se confirmaron con la prueba patrón de oro. La sensibilidad calculada fue 100% (131/131). De un total de 945 muestras, 196 eran negativas para ambas pruebas y todas eran Clase I de Sciubba. Para un resultado positivo del OralCDx® la especificidad fue 100% y para un resultado atípico fue 92,9%. Hubo una media de 3,7% de resultados inadecuados (valor global 7%). Para determinar el valor añadido de la prueba, se utilizó los datos relativos a las lesiones de Clase II de Sciubba que, por definición, no justificarían, a priori, biopsia tisular. De las 647 lesiones, 16 eran positivas y 114 atípicas. Sólo 29 (o 4,5%) casos se sometieron a ambas pruebas en las que el resultado positivo y atípico se confirmó en el análisis histopatológico.

De acuerdo con los resultados observados, los autores concluyeron que el OralCDx® es una técnica adyuvante de diagnóstico fiable para la confirmación de la naturaleza benigna de lesiones orales Clase I y para la identificación de lesiones orales de Clase II. Esta última conclusión puede tener una importancia limitada, ya que sólo el 4,5% de las lesiones de Clase II de Sciubba se sometieron a ambas pruebas. Para

justificar este hecho, que es fuertemente criticado en la literatura (2), los autores mencionan que el examinador determinó que las demás lesiones que no se sometieron a ambas pruebas eran benignas y su diagnóstico clínico fue compatible con condiciones en las que existe atipia celular (y que pueden haber generado falsos resultados atípicos). Los autores advierten que el OralCDx® no sustituye la biopsia tisular, sino que identifica las lesiones orales que requieren evaluación histopatológica. Todos los resultados atípico y positivo indican la necesidad de realizar una biopsia tisular con evaluación histopatológica para caracterizar por completo la lesión y asignar una etapa y grado de displasia epitelial (DE). Los resultados negativos requieren el mismo seguimiento clínico cuidadoso que lesiones con resultado negativo en la histopatología. Lesiones con resultados inadecuados deberían someterse a una nueva biopsia como forma de proporcionar un espécimen adecuado para análisis.

Christian (2002) determinó, en un estudio transversal, los beneficios del uso del OralCDx® en un programa de "screening" de CO realizado durante una conferencia de la American Dental Association (ADA). Su objetivo era también determinar la utilidad de este test en la consulta dental. La muestra consistió de Odontólogos y Higienistas Orales que acudieron a la reunión de la ADA durante un período de 4 días (14). 31 Odontólogos voluntarios (algunos especialistas, otros no) observaron los sujetos para detectar casos de lesiones epiteliales de etiología desconocida. En este estudio, se excluyeron los casos de lesiones orales cuya etiología obvia. A priori, sólo se realizó de el OralCDx® y se recomendó que aquellos pacientes con resultados positivo o atípico se sometieran una biopsia tisular para análisis histopatológico de esa misma lesión.

Se examinó un total de 2.053 sujetos, de los que sólo 89 (o 9,7%) tenían lesiones orales de aspecto clínico benigno. La mayoría (n=86) obtuvo un resultado negativo del OralCDx® y 7 un resultado "anormal" (6 resultados atípicos y 1 positivo). Sólo la mitad de los resultados atípicos (n=3), juntamente con el único resultado positivo se sometieron, a posteriori, a biopsia tisular con análisis histopatológico. Los casos con resultado negativo no se analizaron de forma histopatológica. Los restante 3 ca-

sos atípicos "se resolvieron de forma espontánea", razón por la cual no se sometieron para análisis histopatológico.

El autor concluyó que el OralCDx® es una buena herramienta adyuvante de diagnóstico, que puede mejorar el proceso de detección de CO mediante la determinación del carácter las lesiones orales identificadas a través del EOC. Desde nuestro punto de vista, los resultados están sesgados, ya que sólo un porcentaje muy pequeño de las lesiones incluidas se sometieron a ambas pruebas. Se desconoce, además, el lapso de tiempo transcurrido entre las dos tomas. La muestra seleccionada no es representativa de la población al que el OralCDx® se destina. El estudio se realizó, además, en el contexto de un programa de "screening", una realidad también diferente de la de la consulta dental. En los informes histopatológicos, 2 de los 3 casos con resultado atípico y el único resultado positivo eran displásicos en la histopatología y uno era benigno. El autor señala que este hallazgo es consistente con los datos del estudio multicéntrico publicado por Sciubba y cols. (1), pero, en realidad, al no presentar valores de la validez de la prueba, estos datos no son comparables. El número de participantes que se sometieron a ambas biopsias fue tan bajo que la validez de la prueba y la tasa de resultados falsos negativos no llegó a determinarse realmente.

En un estudio más pequeño publicado por Svirsky y cols. (2002) se comparó los resultados del OralCDx® con los del análisis histopatológico, con el objetivo de determinar el VPP de un resultado "anormal" del test (15).

De 243 casos con resultados "anormales", 93 fueron positivos para displasia (n=79) o carcinoma (n=14) y 150 negativos. El VPP de un resultado "anormal" fue 38% (93/243). Este pequeño estudio presenta la misma limitación del estudio multicéntrico de Sciubba y cols., ya que no define de forma adecuada el VPN del OralCDx®, porque sólo una pequeña proporción de los resultados negativos del test fueron sometidos a biopsia tisular con análisis histopatológico (15).

Potter y cols. (2003) examinaron todos los diagnósticos de COCE de un Departamento Universitario de

Patología Oral durante un período de dos años, para determinar si habían sido sometidos previamente a una biopsia con el OralCDx® y si el informe había sido negativo para anomalía epitelial (2). Los casos identificados fueron investigados para determinar el lapso de tiempo transcurrido entre la biopsia con el OralCDx® y el diagnóstico definitivo del análisis histopatológico. Se identificaron 115 casos de COCE, de los que 4 (o 3,5%) habían tenido un resultado negativo en el informe del OralCDx®, un promedio de 117,2 días antes de tomarse la biopsia tisular (con un rango de 5 a 292 días), atribuidos a la falta de precisión de la técnica. El retraso medio en el diagnóstico de COCE puede ser potencialmente desastroso, ya que cuando el resultado es negativo, no hay diagnóstico y no se puede anticipar si otro tipo de procedimiento es o no necesario. Además, ya que no todos los casos identificados se habían sometido al OralCDx®, la tasa de falsos negativos podría ser incluso mayor. Por ello, los autores concluyeron que lesiones orales persistentes y con resultado negativo deben ser sometidas de forma inmediata a una biopsia tisular para el diagnóstico definitivo. Aunque este estudio se ve limitado por su diseño retrospectivo, es informativo ya que ayuda a definir la tasa de falsos negativos del OralCDx® y las consecuencias clínicas de los este tipo de resultados.

Respecto a alta tasa de resultados falsos negativos observados por Potter y cols. otros autores argumentaron que lo más probable es que ésta fuera el resultado de una inexactitud de los datos reportados por los autores, más que de la falta de sensibilidad de la técnica (16). En una carta al editor de la JOMS, Eisen y Frist (de la Empresa CDx Diagnostics™) criticaron la metodología asociada a la obtención de estos resultados y en defensa del OralCDx®, contra-argumentaron que «es inconcebible que biopsias por cepillado con el OralCDx® de lesiones de COCE —y, por tanto, con características clínicas francas de carcinoma y con representación celular completa de las 3 capas del epitelio— hayan generado resultados totalmente negativos», una vez que “3 de los 4 casos reportados por Potter y cols. demostraban características histológicas clásicas y francas de malignidad» indicando que «incluso una muestra superficial con un bastoncillo de algodón tomada a partir de cualquier parte de estas lesiones se espera que produzca cientos de células anormales que serían inme-

diatamente evidentes para un patólogo, incluso sin la ayuda del análisis asistido por ordenador» (14). En la opinión de Eisen y Frist, estos no eran verdaderos resultados falsos negativos, pero antes «ejemplos de discrepancia en la toma de muestras con las dos técnicas, o bien el resultado de registros incorrectos, muestras etiquetadas de forma incorrecta o mal manejo de las muestras». Por otra parte, terminan afirmando que «el 3,5% de resultados falsos negativos observados por Potter y cols. representa todavía una cifra que es menor que el 4% observado como siendo estadísticamente significativo en el ensayo clínico multicéntrico de Sciubba y cols. (1)» y que «la biopsia por cepillado no está diseñada para poner a prueba el mismo espectro de anomalías que la biopsia tisular y los dos métodos de biopsia no son competitivos, como erróneamente considerado por algunos. Por el contrario, la biopsia por cepillado y biopsia tisular con bisturí son complementarias y por consiguiente, la conclusión por Potter y cols. de que no hay datos que sugieran que la técnica de biopsia por cepillado es superior a la de la biopsia tisular con bisturí es irrelevante» (14).

Poate y cols. (2004) realizaron una auditoría para determinar la validez (sensibilidad y especificidad) y la seguridad (VPP y VPN) del OralCDx® en un grupo de 112 pacientes que acudieron a la Unidad de Medicina Oral del Instituto Eastman, en Londres (3).

Seis de los 15 resultados negativos obtenidos con el OralCDx® fueron positivos para displasia o carcinoma en la histopatología. La sensibilidad de detección de displasia epitelial (DE) o COCE del OralCDx® fue 71,4% y la especificidad fue 32%. El VPP de un resultado positivo o atípico del OralCDx® fue 44,1% y el VPN fue 60% (n=112). Estos investigadores concluyeron que la prueba diagnóstica no tiene la capacidad de detectar todo el tipo de lesiones orales. Aunque también este estudio se ve limitado por su diseño retrospectivo, subraya una vez más la importancia de los resultados falsos negativos.

Scheifele y cols. (2004) evaluaron la precisión diagnóstica del OralCDx® en un estudio retrospectivo (16). La muestra consistió de 80 sujetos (médicos y enfermeros de un hospital) seleccionados de forma consecutiva, con una lesión oral con diagnóstico clínico de Leukoplakia Oral (LO), Liquefación Plano Oral

(LPO) o COCE e un informe histopatológico de lesión compatible con LO, LPO —de cualquier grado de displasia— y COCE) de la misma lesión tomada un mes antes o después de la toma con el OralCDx®. Se determinó la validez de la prueba diagnóstica (sensibilidad y especificidad). Además, se utilizaron otros índices de valoración de la prueba, como los cocientes de probabilidad positivo y negativo.

La mayoría de los sujetos eran varones (H: M 47:33). Se compararon 103 resultados de 96 localizaciones clínicas, en un total de 80 pacientes. La tasa de resultados inadecuados obtenidos con el OralCDx® fue 6,8%. Este valor es superior a lo observado por otros autores (en media 3,7%, variando entre el 2% al 7%) (1, 24). Para un resultado positivo del OralCDx®, la sensibilidad fue 61,5% y la especificidad fue 97,1%. Cuando combinados los resultados positivo y atípico, la sensibilidad fue del 92,3% y la especificidad del 94,3%. La especificidad observada es consistente con los datos obtenidos por Sciubba y cols. (1), aunque otros autores observaron valores menores, variando del 3,5% al 24,5% (24, 25). El cociente de probabilidad positivo fue 16,2 (0,923/1-0,943) y el cociente de probabilidad negativo fue 0,08. Estos resultados están dentro de los umbrales aceptados. Los autores concluyeron que el OralCDx® es una buena prueba diagnóstica, pero los resultados deben ser confirmados por estudios controlados con una muestra de mayores dimensiones y más representativa de aquella que la prueba se destina. Su uso debe justificar, además, los costes adicionales asociados. La principal limitación de este estudio es precisamente el sesgo de muestreo, ya que la población de los hospitales (Médicos y Enfermeros) no es totalmente representativa de los pacientes de una consulta Odontológica general. El alto porcentaje de resultados inadecuados recuerda la importancia del entrenamiento en la técnica y de la selección apropiada del tipo de lesiones orales, ya que casos con hiperqueratinización del epitelio oral representan realmente una contraindicación para el OralCDx® (15).

Hohlweg-Majert y cols. (2009) evaluaron la ventaja del análisis asistido por ordenador con el OralCDx® frente al análisis histopatológico de la biopsia tisular, para la detección precoz de LOPM (4). Un total de 75 sujetos participaron en este estudio prospectivo, controlado y aleatorizado. Seis sujetos tuvieron de

ser excluidos debido a resultados inadecuados. La sensibilidad para la detección de un resultado anormal con el OralCDx® fue 52%, la especificidad 29% y el VPP 63%. De acuerdo con estos hallazgos, se concluyó que el uso del OralCDx® no presenta ventajas frente a la prueba estándar de oro establecida o biopsia tisular con análisis histopatológico y su uso debe, por tanto, reconsiderarse.

Boopathi y cols. (2009) evaluaron, en un estudio transversal, la eficacia del OralCDx® como herramienta diagnóstica para la detección de lesiones orales displásicas (5). Para ello, seleccionaron 152 informes histopatológicos de casos con un resultado previo positivo (n=3) y atípico (n=149) en el OralCDx®. Se determinó los VPPs para un resultado anormal, positivo y atípico del OralCDx®.

Sólo 12 de los 152 casos eran verdaderamente displásicos en la histopatología. Un caso era positivo y los restantes 11 casos eran atípicos. El VPP para un resultado anormal del OralCDx® fue 7,9% (un valor muy bajo, comparado con otros estudios [1]). El VPP para un resultado atípico fue 7,4%, y para un resultado positivo fue 33%. Esto indica que es 6,3 veces más probable que un resultado positivo del OralCDx® identifique a una lesión verdaderamente displásica que si el resultado es atípico. De los 3 resultados positivos sólo uno se identificó como displásico. La tasa de resultados falsos positivos fue 92,1%.

Los autores concluyeron que el OralCDx® sobrestima la existencia de lesiones displásicas y produce un elevado número de resultados falsos positivos. Señalamos las limitaciones de este estudio:

- a) Es un estudio transversal y, por lo tanto, con un bajo nivel de evidencia que, en general, se utiliza realizar una “recomendación”.
- b) No hay una descripción clara de las características clínicas de las lesiones incluidas, tan solo sabemos que se localizan en áreas “alto” y “bajo riesgo”.
- c) Hay un sesgo de referencia, ya que los examinadores no eran ciegos a los resultados.
- d) No se ha definido el tiempo transcurrido entre las dos tomas.
- e) Sólo se pudo calcular el VPP ya que, para el análisis, sólo se consideraron los resultados “anormales” y no los resultados “negativos”,

con lo cual no fue posible calcular la sensibilidad, especificidad y el VPN de la prueba. Un aspecto positivo de este estudio es, como además comentan los autores, el tipo de sujetos incluidos. A diferencia de lo anteriormente publicado (1), eran sujetos de la consulta dental. Los autores abordan además el problema de los costes asociados a la prueba, dada la elevada proporción de resultados falsos positivos obtenidos con el OralCDx®.

Mehrotra y cols. (2011) evaluaron la validez y seguridad del OralCDx® como prueba diagnóstica adyuvante en pacientes con lesiones orales de aspecto clínico “mínimamente sospechoso” (15).

Un equipo de especialistas y residentes en formación seleccionó los pacientes de forma consecutiva. Se incluyeron lesiones del epitelio oral de aspecto clínico benigno consideradas “mínimamente sospechosas”, sin etiología obvia (como trauma o infección) y sin síntomas relacionados. Los examinadores recibieron instrucciones para el uso del OralCDx® previo a la toma de muestras. El mismo examinador realizó la biopsia con el OralCDx® y, luego, la biopsia tisular de la misma lesión, en la misma localización y en la misma visita. Los resultados de ambas pruebas se determinaron de forma ciega. Los resultados anormales (positivo y atípico) se compararon con los de la histopatología. Los resultados inadecuados se excluyeron del análisis de datos (1).

Un total 820 sujetos participaron en el estudio. De ellos, 85 (en su mayoría hombres) tenían una lesión “mínimamente sospechosa” de color blanco o rojo y de etiología desconocida. Un poco menos de la mitad de las lesiones se localizaban en la mucosa bucal (una zona considerada de bajo riesgo para CO). La edad media de los pacientes fue 45,5 años. Más del 50% eran consumidores de tabaco, alcohol, o ambos. De los 85 sujetos, 79 tenían un resultado adecuado y 6 (o 7%) un resultado inadecuado. De los 79 resultados adecuados, 27 tenían evidencia histopatológica de displasia epitelial o carcinoma identificado también con el OralCDx®. La sensibilidad calculada fue 96,3% (intervalo de confianza del 95%, 87% - 100%). Las restantes 52 no tenían evidencia histopatológica de displasia epitelial o carcinoma. De éstas, 47 eran negativos y 5 eran atípicas en el OralCDx®. La especificidad de un resultado positivo

fue 100% (IC 95%, 93%-100%) y de un resultado atípico fue 90,4% (IC 95%, 82% - 97%). El VPP de un resultado anormal del OralCDx® fue 84% y el VPN fue 98%.

El 7% de resultados inadecuados puede, en la opinión de los autores, deberse a que el estudio se haya llevado a cabo por residentes en formación. El alto VPP está de acuerdo con 5 otros estudios publicados (1, 13, 15, 16, 24) y contrasta con los resultados de un estudio publicado por Bhoopathi y cols. (5). Otros autores observaron valores inferiores de sensibilidad y especificidad (2-4), pero en estos estudios las discrepancias en los resultados observados se obtuvieron porque las muestras tomadas se tomaron en momentos muy diferentes, a menudo meses o con más de un año de diferencia (2-4). Los resultados falsos negativos y falsos positivos observados resultaron, por tanto, de una comparación inadecuada de la precisión de las dos pruebas diagnósticas ya que cuando se realizan comparaciones entre dos técnicas de biopsia sólo deben considerarse válidos los estudios que comparan los resultados de ambas biopsias realizadas al mismo tiempo y en la misma porción de la lesión (18). De no ser así, los resultados serán discrepantes, ya que la naturaleza biológica de una lesión puede cambiar con el tiempo (lesiones benignas puede llegar a ser displásicas y la displasia puede también retroceder) (19).

Los resultados de este estudio demuestran que el OralCDx® es una prueba diagnóstica eficaz para evaluar todo el espectro de lesiones orales (de aspecto clínico “mínimamente sospechoso” y lesiones con características clínicas que indiquen malignidad) (15). Esta conclusión contrasta con aquellas anteriormente publicadas en las revisiones de Patton y cols. (10) y Lingen y cols. (11), donde ambos grupos sugieren que esto no ha sido aun demostrado. Nosotros consideramos que aunque el estudio sea de alta calidad metodológica, los resultados deben ser interpretados con precaución, ya que el estudio se llevó a cabo en la India, donde la población tiene una mayor consumo de tabaco (factor de riesgo importante para CO), la prevalencia de lesiones orales y de CO es mucho más alta que, por ejemplo, en E.U.A. En India, el cáncer oral representa un problema de salud importante, ya que constituye hasta el 40% de todos los cánceres, siendo el cáncer más frecuente en

hombres y el tercer más prevalente en mujeres) (25). Por lo tanto, estos resultados no pueden ser generalizados a todas las poblaciones. Además, aunque los examinadores se hayan calibrado en la técnica, no se calibraron en el tipo de lesiones definidas como "mínimamente sospechosas", un hecho que estuvo, por tanto, sujeto a la interpretación de cada examinador.

Reddy y cols. (2012) evaluaron la exactitud diagnóstica de la biopsia por cepillado con el OralCDx® en comparación con la histopatología, en un grupo de profesionales de un Hospital con lesiones orales con diagnóstico clínico de leucoplasia oral (LO) (6).

Tal y como el estudio de Mehrotra y cols. (15), éste se realizó en una población de la India. Se seleccionaron 60 pacientes con un diagnóstico clínico sugestivo de LO, basado en la historia clínica y en el examen clínico del paciente. Los sujetos no eran conscientes de sus lesiones, que eran asintomáticas. Se administró antifúngicos y antibióticos durante e período de 1-2 semanas "para descartar otras lesiones o infecciones". Todas las lesiones se sometieron, primero, una biopsia con el OralCDx® y luego a la biopsia tisular para análisis histopatológico. Los autores no mencionan, sin embargo, el intervalo de tiempo transcurrido entre ambas muestras. Se calculó la sensibilidad, especificidad, VPP y razón de verosimilitud para un resultado positivo y negativo del OralCDx®.

Se incluyó a un total de 60 pacientes. La mayoría eran hombres. La edad media fue 48,9 años. Estos datos están de acuerdo con los obtenidos por otros autores (1, 3). Todos los sujetos eran fumadores. En este estudio, sólo se incluyeron lesiones con diagnóstico clínico de LO, sin síntomas asociados, lo que contrasta con el estudio de Sciubba y cols. (1), en el que también se incluyeron lesiones orales de aspecto "sospechoso" (o Clase I de Sciubba). La localización más frecuente fue la mucosa bucal (n=36), resultados que están en coincidencia con lo observado por otros autores (1, 3, 14, 15), seguida del labio, paladar y lengua. La tasa de falsos negativos obtenidos en este estudio (4 de cada 60 casos) fue superior a la obtenida por Sciubba y cols. (1). La sensibilidad fue 43,5%, la especificidad fue 81,25% y el VPP 58,3%, resultados, en general, inferiores a los

obtenidos por otros autores (3, 14, 15) y que, en la opinión de los autores, pueden deberse al tamaño de la muestra.

Al igual que otros estudios (2, 14, 15, 24, 25) la principal limitación de este estudio es el sesgo de muestreo. El personal hospitalario no es representativo de los pacientes que acuden a la consulta dental y este es exactamente el grupo-objetivo del OralCDx®. Otro sesgo es que sólo se incluyeron lesiones con diagnóstico clínico de LO. Nosotros también cuestionamos la necesidad de utilizar antifúngicos y antibióticos para "descartar ciertas lesiones e infecciones." Aunque pensemos que difícilmente inflencie los resultados, los autores no dicen que tipo de fármacos utilizaron ni para que tipo de lesiones e infecciones en particular. En cuanto a los examinadores, no sabemos si eran ciegos a los resultados de una u otra prueba y no se menciona la tasa de resultados inadecuados obtenidos con el OralCDx®.

Seijas-Naya y cols. (2012) evaluaron la eficacia del OralCDx® como método para el diagnóstico precoz y control de LOPM (7). Estos investigadores realizaron un estudio en el que se tomaron muestras con OralCDx® en 24 pacientes que acudieron al Máster de Medicina Oral, Cirugía Oral e Implantología de la Universidad de Santiago de Compostela entre febrero de 2009 y mayo de 2010. Los pacientes incluidos presentaban lesiones orales clínica e histológicamente compatibles con leucoplasia oral (LO). Además del color, ubicación y síntomas asociados, se realizó una evaluación (subjetiva) del grado de queratinización de las lesiones. Se recogió una sola muestra por paciente. La biopsia tisular se tomó 3 semanas antes o después de la toma de muestras con el OralCDx®. Estos investigadores evaluaron, pues: la relación entre el grado de queratinización de las lesiones y la representación celular; el diagnóstico obtenido a través de OralCDx® y la biopsia con análisis histopatológico, y la sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de la prueba diagnóstica.

La edad media de los pacientes fue 62,38 años. El 50% eran hombres y la localización observada de forma más frecuente fue el borde lateral de la lengua, seguida de la mucosa bucal. De las 24 muestras, 16 eran adecuadas y 8 (o 33,3%), inadecuadas. El elevado número de resultados inadecuados po-



drá, en la opinión los autores, deberse a que los examinadores no recibieron instrucciones de uso del OralCDx®. En cuanto a la influencia del grado de queratinización en la representación celular, los resultados mostraron que las lesiones poco queratinizadas (n=4) se obtuvo una muestra completa. Además, en 4 (o 28,5%) de los 14 casos de lesiones moderadamente queratinizadas sólo se obtuvieron células superficiales e intermedias y en 4 de 6 lesiones altamente queratinizadas (o 66,6%) sólo se logró obtener una muestra incompleta. El coeficiente kappa para la relación queratinización de las lesiones y representación celular fue de 0,33. Estos resultados están de acuerdo con lo que era de esperar, ya que no es posible obtener resultados adecuados en lesiones muy queratinizadas, por lo que la técnica, en estos casos, está, en general, contraindicada (1, 16, 23, 28). De los 24 casos, 15 eran negativos en el OralCDx® y 9 atípicos. Trece eran negativos en la histopatología y 11 eran atípicos. La sensibilidad calculada fue 72,3% y la especificidad 92,3%. Ambos valores son cercanos a los encontrados en la literatura, que oscilan entre el 70-100% para la sensibilidad y entre 90-100% para la especificidad (1, 3, 13, 15, 25). El VPP fue 88,8% y el VPN 80%. Los valores predictivos varían en la literatura, entre 38-88% para VPP y 60-100% en el caso de VPN (10). El coeficiente kappa fue 0,66 (buena correlación). Hubo un resultado falso positivo (11,1%). Hubo 3 (o 20%) resultados falsos negativos, uno de ellos con un alto grado de displasia.

Los autores concluyeron que los valores de sensibilidad y especificidad observados muestran que la prueba diagnóstica (OralCDx®) es una buena herramienta para el seguimiento o control de lesiones de leucoplasia oral, pero dado el elevado número de resultados falsos negativos y el bajo VPP y VPN, hoy en día el método más fiable para confirmar el diagnóstico de lesiones y sus características anatómicas y patológicas sigue todavía siendo la biopsia convencional con análisis histopatológico.

Como muchas otras investigaciones, este estudio está sesgado por:

a) El tamaño muestral. De hecho, la diferencia en ciertos resultados, como la localización observada de forma más frecuente, puede deberse al tamaño de la muestra (muestra pequeña).

- b) Las muestras no fueron tomadas al mismo tiempo pero con lapso de 21 días.
- c) Para el análisis, los autores incluyeron todos los casos, incluso las muestras con representación celular insuficiente que, por definición, deben excluirse del análisis (1).
- d) Además, aunque podría ser considerado como un ensayo controlado, no se hace referencia al proceso de cegamiento de los patólogos.

## CONCLUSIONES

La identificación y dilucidación de fallos metodológicos y sesgos en los estudios clínicos son factores decisivos para que uno pueda tener sus propias conclusiones relativamente a un tema controvertido como este. La evaluación autocrítica de la evidencia científica actual es, además, la base para la toma de decisiones clínicas futuras conscientes.

En base a los estudios analizados en esta revisión, hemos concluido que:

- En la literatura, sigue habiendo inconsistencias en los resultados de los distintos estudios, en cuanto a las medidas básicas de precisión del OralCDx® —de validez (sensibilidad y especificidad) y seguridad (valores predictivos positivo y negativo)— y, por tanto, en cuanto a la utilidad de esta prueba adyuvante de diagnóstico en la práctica clínica.
- La obtención de una historia clínica completa y la EOC completa y disciplinada siguen siendo la base sobre la cual el profesional debe evaluar un paciente, para detectar una LOMP.
- En la actualidad, el test diagnóstico gold-standard para las lesiones de mucosa oral que sugieren, o no, premalignidad o malignidad (LOMP) sigue siendo la biopsia tisular y la exploración histopatológica.
- Por ello, los casos de lesiones orales de aspecto clínico “sospechoso” o con signos clínicos evidentes de malignidad y los casos de lesiones orales de aspecto clínico benigno que persisten tras retirado el agente etiológico de sospecha, deben ser remitidos de forma inmediata y lo más breve posible a un experto, para una evaluación adicional o para una biopsia tisular con análisis histopatológico, independientemente de la localización geográfica del sujeto.

## AGRADECIMIENTOS

El auto, Antonio Bascones Martínez, ha recibido un proyecto de investigación de Fundación Mutua Madrileña (AP 87102011) con cuya ayuda se ha realizado el presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sciubba JJ. Improving detection of precancerous and cancerous oral lesions. Computer-assisted analysis of the oral brush biopsy. U.S. Collaborative OralCDx Study Group. *J Am Dent Assoc* 1999 Oct; 130(10):1445-57.
2. Potter TJ, Summerlin DJ, Campbell JH. Oral malignancies associated with negative trans-epithelial brush biopsy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Jun;61(6):674-7.
3. Poate TW, Buchanan JA, Hodgson TA, Speight PM, Barrett AW, Moles DR, Scully C, Porter S. An audit of the efficacy of the oral brush biopsy technique in a specialist Oral Medicine unit. *Oral Oncol* 2004 Sep;40(8):829-34.
4. Hohlweg-Majert B, Deppe H, Metzger MC, Schumm S, Hoefler H, Kesting MR, Hölzle F, Wolff KD. Sensitivity and specificity of oral brush biopsy. *Cancer Invest* 2009 Mar;27(3):293-7.
5. Bhoopathi V, Kabani S, Mascarenhas AK. Low positive predictive value of the oral brush biopsy in detecting dysplastic oral lesions. *Cancer* 2009 Mar 1;115(5):1036-40.
6. Reddy SG, Kanala S, Chigurupati A, Kumar SR, Poosarla CS, Reddy BV. The sensitivity and specificity of computerized brush biopsy and scalpel biopsy in diagnosing oral premalignant lesions: A comparative study. *J Oral Maxillofac Pathol* 2012 Sep;16(3):349-53.
7. Seijas-Naya F, García-Carnicero T, Gándara-Vila P, Couso-Folgueiras E, Pérez-Sayáns M, Gándara-Vila R, García-García A, Gándara-Rey JM. Applications of OralCDx® methodology in the diagnosis of oral leukoplakia. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012 Jan 1;17(1):e5-9.
8. Greenberg MS. The "brush" controversy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002 Mar;93(3):217-8.
9. Kujan O, Glennly AM, Duxbury J, Thakker N, Sloan P. Evaluation of screening strategies for improving oral cancer mortality: a Cochrane systematic review. *J Dent Educ* 2005 Feb;69(2):255-65.
10. Patton LL, Epstein JB, Kerr AR. Adjunctive techniques for oral cancer examination and lesion diagnosis: a systematic review of the literature. *J Am Dent Assoc* 2008 Jul;139(7):896-905; quiz 993-4.
11. Lingen MW, Kalmar JR, Karrison T, Speight PM. Critical evaluation of diagnostic aids for the detection of oral cancer. *Oral Oncol* 2008 Jan; 44(1):10-22.
12. Rethman MP, Carpenter W, Cohen EE, Epstein J, Evans CA, Flaitz CM, Graham FJ, Hujoel PP, Kalmar JR, Koch WM, Lambert PM, Lingen MW, Oettmeier BW Jr, Patton LL, Perkins D, Reid BC, Sciubba JJ, Tomar SL, Wyatt AD Jr, Aravamudhan K, Frantsve-Hawley J, Cleveland JL, Meyer DM; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Screening for Oral Squamous Cell Carcinomas. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. *J Am Dent Assoc* 2010 May;141(5):509-20.
13. Mehrotra R, Mishra S, Singh M, Singh M. The efficacy of oral brush biopsy with computer-assisted analysis in identifying precancerous and cancerous lesions. *Head Neck Oncol* 2011 Aug 24;3:39.
14. Christian DC. Computer-assisted analysis of oral brush biopsies at an oral cancer screening program. *J Am Dent Assoc* 2002 Mar;133(3): 357-62.
15. Svirsky JA, Burns JC, Carpenter WM, Cohen DM, Bhattacharyya I, Fantasia JE, Lederman DA,

- Lynch DP, Sciubba JJ, Zunt SL. Comparison of computer-assisted brush biopsy results with follow up scalpel biopsy and histology. Svirsky et al. *Gen Dent* 2002 Nov-Dec;50(6):500-3.
16. Scheifele C, Schmidt-Westhausen AM, Dietrich T, Reichart PA. The sensitivity and specificity of the OralCDx technique: evaluation of 103 cases. *Oral Oncol* 2004 Sep;40(8):824-8.
17. Eisen D, Frist S. Efficacy of the brush biopsy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003 Oct;61(10):1237.
18. Lee JJ, Hung HC, Cheng SJ, et al: Factors associated with underdiagnosis from incisional biopsy of oral leukoplakic lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(2):217-25.
19. Bouquot JE, Whitaker SB. Oral leukoplakia—rationale for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or “phases”. *Quintessence Int* 1994 Feb;25(2):133-40.
20. Koch FP, Kunkel M, Biesterfeld S, Wagner W: Diagnostic efficiency of differentiating small cancerous and precancerous lesions using mucosal brush smears of the oral cavity—a prospective and blinded study. *Clin Oral Investig* 2010.
21. Bouquot JE. Common oral lesions found during a mass screening examination. *J ADA* 1986;112:50-7.
22. Fischer DJ, Epstein JB, Morton TH, Schwartz SM: Interobserver reliability in the histopathologic diagnosis of oral pre-malignant and malignant lesions. *J Oral Pathol Med* 2004;33(2):65-70.
23. Abbey LM, Kaugars GE, Gunsolley JC, et al: Intraexaminer and interexaminer reliability in the diagnosis of oral epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;80(2):188-91.
24. Kosicki DM, Riva C, Pajarola GF, Burkhardt A, Gratz KW: [OralCDx brush biopsy—a tool for early diagnosis of oral squamous cell carcinoma]. *Schweiz Monatsschr Zahnmed* 2007;117(3):222-7.
25. Mehrotra R, Hullmann M, Smeets R, Reichert TE, Driemel O. Oral cytology revisited. *J Oral Pathol Med*. 2009;38:161-6.
26. Axell T. A prevalence study of oral mucosal lesions in an adult Swedish population. *Odontol Revy* 1976;27(suppl):1-103.
27. Rick GM. Oral brush biopsy: the problem of false positives. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003 Sep;96(3):252.
28. Warnakulasuriya S, Reibel J, Bouquot J, Dabelsteen E. Oral epithelial classification systems: Predictive value, utility, weakness and scope for improvement. *J Oral Pathol Med*. 2008;37:127-33.
29. Trullenque-Eriksson A, Muñoz-Corcuera M, Campo-Trapero J, Cano-Sánchez J, Bascones-Martínez A. Analysis of new diagnostic methods in suspicious lesions of the oral mucosa. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(5):E210-6.
30. Huber MA. Adjunctive diagnostic aids in oral cancer screening: An update. *Tex Dent J* 2012;129(5):471-80.

## CORRESPONDENCIA

Dra. Rita Matos Cruz  
Facultad de Odontología  
Universidad Complutense de Madrid  
Ciudad Universitaria  
Plaza Ramón y Cajal, 3  
28040 Madrid

Correo electrónico: ritamatoscruz@gmail.com