



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Avaluació del procés d'atenció a la dona amb sospita de càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya

Carme Vela Vallespín



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- NoComercial – SenseObraDerivada 4.0. Espanya de Creative Commons**.

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - NoComercial – SinObraDerivada 4.0. España de Creative Commons**.

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 4.0. Spain License**.

Tesi doctoral

**Avaluació del procés d'atenció a la
dona amb sospita de càncer d'ovari a
l'Atenció Primària de Catalunya**

Doctoranda: Carme Vela Vallespín

Directors: Dr. JM Borràs Andrés, Dra. M Mercè Marzo Castillejo



UNIVERSITAT_{DE}
BARCELONA

Avaluació del procés d'atenció a la dona amb sospita de càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya

Memòria de tesi doctoral presentada per Carme Vela Vallespín per optar al grau de doctora per la Universitat de Barcelona

Dirigida per JM Borràs Andrés, Departament de Ciències clíniques de la Universitat de Barcelona i Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge i M Mercè Marzo Castillejo, Unitat Suport a la Recerca Metropolitana Sud, Institut Català de la Salut i Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol

Programa de Doctorat en Medicina i Recerca Translacional

Facultat de Medicina i Ciències de la Salut. Universitat de Barcelona



**UNIVERSITAT DE
BARCELONA**



abril, 2023

AUTORITZACIÓ DE LA PRESENTACIÓ DE LA TESI

El Dr. Josep Maria Borràs Andrés, Departament de Ciències Clíniques de la Universitat de Barcelona i Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, amb DNI: 37694476Y i la Dra. M Mercè Marzo Castillejo investigadora de la Unitat Suport a la Recerca Metropolitana Sud, Institut Català de la Salut (ICS); Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAPJGol). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, amb DNI: 38062459N.

DECLAREN QUE:

La memòria de tesi presentada per la Sra. Carme Vela Vallespín amb títol "Avaluació del procés d'atenció a la dona amb sospita de càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya", ha estat realitzada sota la nostra direcció i que autoritzem el seu dipòsit per ser defensada i jutjada per un tribunal.

Signat el dia 3 d'abril 2023.

JOSEP MARIA
BORRÁS
ANDRÉS - DNI
37694476Y (SIG)
37694476Y (SIG) 09:14:53 +02'00'

Director

MARIA MERCEDES
MARZO CASTILLEJO
- DNI 38062459n
Firmado digitalmente por
MARIA MERCEDES MARZO
CASTILLEJO - DNI 38062459n
Fecha: 2023.04.04 09:57:30
+02'00'

Directora

DECLARACIÓ D'AUTORIA DE LA TESI

La doctoranda Sra. Carme Vela Vallespin, amb DNI: 35010852E

DECLARA QUE

És autor/a de la tesi doctoral titulada "Avaluació del procés d'atenció a la dona amb sospita de càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya".

Signat el dia 4 d'abril de 2023

CARMEN VELA
VALLESPIN /
num:0818403
6

Signat digitalment per CARMEN VELA
VALLESPIN / num:08184036
DNI=ES,40-BARCELONA,40-Col·legi Oficial
de Metges de Barcelona / COMB / 2505,
co=CCLCSGAT, gènere=NEU, FAMILIARI1
COMUNIT,40=VELA VALLESPIN,
gènere=CARMEN,
seu@num:08184036, co=CARMEN
VELA VALLESPIN / num:08184036,
email=carmenvela@gmail.com
Data:2023.04.04 14:54:51 +02'00'

La doctoranda

DECLARACIÓ DE LA PERSONA DOCTORAND I LES PERSONES QUE DIRIGEIXEN
DE L'ORIGINALITAT I BONES PRÀCTIQUES DE LA TESI

El Dr. Josep Maria Borràs Andrés, Departament de Ciències Clíniques de la Universitat de Barcelona i Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, amb DNI: 37694476Y i la Dra. M Mercè Marzo Castillejo, Unitat Suport a la Recerca Metropolitana Sud, Institut Català de la Salut (ICS); Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP JGol). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, amb DNI: 38062459N, i la doctoranda Carme Vela Vallespín amb DNI: 35010852E.

DECLAREN QUE

La tesi doctoral, amb títol "Avaluació del procés d'atenció a la dona amb sospita de càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya", és original i conté resultats i informació fruit de recerca pròpia i que no s'han plagiat continguts d'altres tesis o publicacions o recerques d'altres autors. Tanmateix, confirmen que s'han seguit els codis ètics i de bones pràctiques per elaborar la tesi.

Manifesten que donen el consentiment per a que la memòria de tesi pugui ser sotmesa a procediments per comprovar la seva originalitat.

Per a que consti, signen el 3 d'abril 2023

JOSEP MARIA BORRÀS ANDRÉS - DNI 37694476Y (SIG) 0903:11 +02'00'

Director

MARIA MERCEDES MARZO CASTILLEJO - DNI 38062459n Fecha: 2023.04.04 10:01:00 +02'00'

Directora

CARMEN VELA VALLESPIN / num:0818403 6

Doctoranda

AGRAÏMENTS

Voldria transmetre el meu agraïment als directors de la tesi, al Dr. Josep Maria Borràs l'oportunitat de desenvolupar aquesta tesi i el seu suport continuat i a la Dra. Mercè Marzo per haver compartit amb mi la seva experiència i per la seva generositat i disponibilitat.

Als companys de l'equip de recerca, especialment, a la Paula Manchón, Lluïsa Aliste i Joan Prades del Pla Director d'Oncologia. A la Constanza Jacques i la Laura Medina de l'IDIAP per les seves valuoses aportacions. I a la Núria Codern, Àngels Cardona i Meggan Harris per la seva implicació.

A la Charo Roda, membre de l'associació ASACO, pel seu valent testimoni i pel seu compromís en la tasca de visibilització de la malaltia.

El meu sincer agraïment a les dones que, generosament, van compartir amb nosaltres una experiència personal particularment dura. I a tots els metges i metgesses de família, companys de l'ASSIR i gineoncòlegs que van dedicar part del seu temps a reflexionar i a aportar idees per millorar l'atenció de les dones.

Agraeixo a l'ICS, a l'IDIAP Jordi Gol i als companys de la USR Metropolitana Nord, la concessió de la beca per a la realització del doctorat a l'Atenció Primària. I també al Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) pel finançament del projecte d'investigació.

A tots els meus companys del CAP Riu Nord i Riu Sud de Santa Coloma de Gramenet, per la seva professionalitat i caliu, especialment, en aquests anys difícils de pandèmia. Amb un record especial per les companyes, feliçment jubilades, Mercè Vilarrubí i Rosa Forés, per la seva amistat i el seu suport.

El meu agraïment a Ester Roperó i als meus actuals residents de Medicina Familiar i Comunitària, Diego Fernández i Oreto Arnandis, amb els quals és un plaer compartir el dia a dia de la consulta.

Finalment, voldria agrair als meus estimats Jesús, Sara i Pau, la paciència i el suport incondicional durant tots aquests anys.

FINANÇAMENT

Convocatòria Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS) 2016-2020. **Estudi multicèntric sobre el procés assistencial del càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya: Avaluació de dues intervencions per reduir el retard diagnòstic.** Investigadora Col·laboradora: Carme Vela Vallespín, amb investigadors col·laboradors de l'Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitari Vall d'Hebron i Pla Director d'Oncologia. Investigadora Principal: M Mercè Marzo Castillejo. Codi IDIAP: 16/345.

18a Beca ICS per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària, convocada per l'IDIAP Jordi Gol conjuntament amb l'Institut Català de la Salut. **Avaluació del procés d'atenció a la dona amb sospita de càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya.** Doctoranda: Carme Vela Vallespín, EAP Riu Nord i Riu Sud, Santa Coloma de Gramenet, Gerència Territorial Metropolitana Nord. Codi IDIAP: 7Z18/015.

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	18
1.1. Impacte de la malaltia	18
1.2. Classificació histològica, molecular i clinicopatològica	25
1.3. Classificació per estadis dels tumors d'ovari, trompes i peritoneu	28
1.4. Factors de risc i protecció	30
1.4.1. Factors hormonals i reproductius i d'estil de vida	30
1.4.2. Síndromes de predisposició hereditària al càncer d'ovari	31
1.5. Prevenció del càncer d'ovari	33
1.5.1 Prevenció primària	33
1.5.2. Cribratges en dones asimptomàtiques	33
1.5.3. Estratègies específiques de cribratge i vigilància en dones d'alt risc	34
1.6. Clínica de presentació	35
1.6.1. Presentacions agudes	35
1.6.2. Presentacions subagudes	36
1.7. Categorització de les masses annexials	37
1.8. Maneig diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari simptomàtic a l'atenció primària	42
1.9. Diagnòstic de confirmació i inici del tractament	45
1.10. Factors assistencials prehospitalaris amb impacte potencial en la supervivència de les dones amb càncer d'ovari a Catalunya	49
1.11. Models teòrics per l'avaluació del retard diagnòstic del càncer simptomàtic	54
2. HIPÒTESIS	58
3. OBJECTIUS	59
4. MATERIAL, MÈTODES I RESULTATS	60
4.1. Article 1	60
4.2. Article 2	78
4.3. Article 3	92
5. DISCUSSIÓ	103
6. CONCLUSIONS	114
7. BIBLIOGRAFIA	116

Índex de taules

Taula 1. Taxes d'incidència i mortalitat estandarditzades per edat (per 100.000 persones-any) amb un interval de confiança (IC) del 95% per Índex de desenvolupament humà (IDH), any 2020.

Taula 2. Taxes d'incidència i mortalitat per càncer d'ovari, totes les edats, any 2020.

Taula 3. Supervivència relativa a 5 anys del càncer d'ovari, per grups d'edat, països europeus, període 2000-2007.

Taula 4. Supervivència neta (%) a 1, 3 i 5 anys de càncer d'ovari per grup d'edat i període de diagnòstic. REDECAN, Espanya.

Taula 5. Classificació histològica, molecular i patològica dels carcinomes ovàrics.

Taula 6. Classificació dels estadis del càncer d'ovari, trompes i peritoneu, FIGO 2014

Taula 7. Deu regles senzilles per classificar una massa annexial com a benigna o maligna

Taula 8. Sistema d'informes i dades d'ovari-annex (O-RADS Ecografia) de les masses annexials i gestió del risc.

Taula 9. Sistema d'informes i dades d'ovari-annex (O-RADS Ecografia) per a lesions benignes clàssiques (O-RADS 2).

Taula 10. Elevació CA 125. Diagnòstic diferencial.

Taula 11. Definició dels intervals segons la declaració d'Aarhus.

Índex de figures

Figura 1. Variació internacional estimada en les taxes d'incidència de càncer d'ovari estandarditzades per edat (món) per a totes les edats, any 2020.

Figura 2. Variació internacional en les taxes de mortalitat de càncer d'ovari estandarditzades per edat (món) per a totes les edats, any 2020.

Figura 3. Taxes d'incidència estimada i mortalitat per càncer d'ovari, UE-27, totes les edats, anys 2020

Figura 4. Distribució per estadis en el moment del diagnòstic

Figura 5. Supervivència segon estadi diagnòstic

Figura 6. Evolució des de carcinoma intraepitelial tubàric serós fins al carcinoma serós d'alt grau.

Figura 7. Distribució de les mutacions genètiques del càncer d'ovari hereditari

Figura 8. Categorització del retard diagnòstic

Figura 9. Model de vies de tractament

Figura 10. Algoritme diagnòstic del càncer epitelial d'ovari, trompa i peritoneu a l'atenció primària.

Figura. 11. Model de vies de tractament

GLOSSARI

Taxa de supervivència neta: indicador estàndard per comparar la supervivència de càncer en estudis poblacionals. És la supervivència en absència d'altres causes de mort diferents del càncer. Es pot estimar mitjançant la supervivència causa-específica, la supervivència relativa o l'estimador de Pohar-Perme.

Taxa de supervivència relativa: quocient entre la supervivència observada que ignora la causa de mort i la supervivència esperada en un grup de persones amb la mateixa distribució inicial d'edat i sexe, però sense la malaltia. Mesura l'excés de mortalitat associat al diagnòstic d'un càncer concret.

Presentació de càncer: primera consulta per símptomes i/o canvis corporals a un proveïdor sanitari.

Ruta diagnòstica: seqüència de les interaccions entre el pacient i el sistema sanitari, que condueixen a un diagnòstic de càncer.

Ruta diagnòstica d'emergència: diagnòstic de càncer després de l'admissió a un servei d'urgències hospitalàries, sigui per autopresentació o per derivació del metge d'atenció primària o altre metge ambulatori.

Ruta diagnòstica electiva: diagnòstic de càncer sense una admissió en els serveis d'urgències hospitalaris els dies previs.

Interval diagnòstic: temps transcorregut des de la presentació a un proveïdor sanitari i el diagnòstic de càncer.

Oportunitats perdudes pel diagnòstic precoç de càncer en pacients simptomàtics: són casos en què el judici *post-hoc* indica que decisions o accions alternatives podrien haver donat lloc a un diagnòstic més oportú (reducció de l'interval entre la presentació i el diagnòstic).

ABREVIATURES

ASACO	Asociación Afectadas Cáncer de Ovario
ASSIR	Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva
BRCA 1	<i>BReast CAncer 1</i>
BRCA 2	<i>BReast CAncer 2</i>
CA 125	<i>Cancer Antigen 125</i>
CDR	Circuit Diagnòstic Ràpid
ECIS	<i>European Cancer Information System</i>
ETV	Ecografia transvaginal
FIGO	<i>Fédération Internationale de Gynecologie Oncologique</i>
HE 4	<i>Human Epididymis Protein 4</i>
HR	<i>Hazard Ratio</i>
IC	Interval de confiança
ICBP	<i>International Cancer Benchmarking Partnership</i>
OR	Odds ratio
PARP	Poli ADP Ribosa Polimerasa.
RMI	<i>Risk of Malignancy Index</i>
ROCA	<i>Risk of Ovarian Cancer Algorithm</i>
ROMA	<i>Risk of Ovarian Malignancy Algorithm</i>
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
SEER	<i>Surveillance, Epidemiology, and End Results</i>
SISCAT	Sistema integral sanitari de Catalunya
STIC	<i>Serous tubal intraepithelial carcinoma</i>
UKCTOCS	<i>UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening</i>
VPP/VPN	Valor predictiu positiu /Valor predictiu negatiu
EUROCARE	<i>EUropean CAncer Registry</i>

ENUMERACIÓ DELS ARTICLES QUE COMPONEN LA TESI

Tesi en format de compendi de publicacions. La tesi consta de 2 objectius i de 3 articles:

Objectiu 1: Conèixer la influència dels factors assistencials de la fase prehospitalària (rutes diagnòstiques, formes de presentació, intervals diagnòstics, participació de l'atenció primària) en la supervivència a 1 i 5 anys de les dones amb càncer epitelial d'ovari intervingudes quirúrgicament en els hospitals públics catalans durant els anys 2013 i 2014.

ARTICLE 1

Vela-Vallespín C, Manchon-Walsh P, Aliste L, Borrás JM, Marzo-Castillejo M. Prehospital care for ovarian cancer in Catalonia: could we do better in primary care? Retrospective cohort study. *BMJ Open* 2022;12(7): e060499. doi:10.1136/bmjopen-2021-060499 5.

FI: 3.006, Q1. Àrea coneixement: Medicina

Objectiu 2: Elaborar estratègies capaces de millorar l'atenció a les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prèvia al diagnòstic a partir de les experiències de les dones en la seves interaccions amb el sistema sanitari i de les reflexions dels professionals que les atenen.

ARTICLE 2

Vela-Vallespín C, Medina-Perucha L, Jacques-Aviñó C, Codern-Bové N, Harris M, Borrás JM, Marzo-Castillejo M. Women's experiences along the ovarian cancer diagnostic pathway in Catalonia: A qualitative study. *Health Expect.* 2023;26(1):476-487. doi: 10.1111/hex.13681.

FI: 3.33, Q1. Àrea coneixement: Salut pública.

ARTICLE 3

Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Mascort Roca J, Guiriguet Capdevila C, Codern-Bové N, Borrás JM. La visión de los profesionales sanitarios del proceso diagnóstico de las mujeres con cáncer de ovario en Catalunya: estudio cualitativo [Health professionals'

perspective about women's experiences during the diagnostic process of ovarian cancer in Catalonia: Qualitative study]. *Aten Primaria*. 2023 Apr 10;55(6):102619. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2023.102619. Epub ahead of print. PMID: 37043975; PMCID: PMC10119712.

FI: 2.206, Q3. Àrea coneixement: Medicina de família.

RESUM DE LA TESI

Títol

Avaluació del procés d'atenció a la dona amb sospita de càncer d'ovari a l'Atenció Primària de Catalunya

Introducció

Els tumors ovàrics, incloent-hi els originats a les trompes de Fal.lopi i al peritoneu, constitueixen un grup heterogeni de neoplàsies. El carcinoma epitelial serós d'alt grau és el més freqüent i agressiu.

Tot i ocupar el vuitè lloc en incidència, constitueix la cinquena causa de mort per càncer en les dones europees. Malgrat els avenços en el tractament, la supervivència relativa als 5 anys és inferior al 50% i varia àmpliament segons l'edat, la histologia, l'estadi, la salut prèvia i la resposta al tractament. Tanmateix, s'observen importants diferències segons les característiques del sistema de salut i el rol de l'atenció primària.

Hipòtesi/s

- 1) Els factors assistencials prehospitalaris del procés diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari influeixen en la supervivència a curt i mitjà termini.
- 2) Conèixer les experiències de les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prèvia al diagnòstic permetrà dissenyar estratègies per millorar la precisió diagnòstica i la qualitat de l'atenció.

Objectius.

- 1) Conèixer la influència dels factors assistencials prehospitalaris (rutes diagnòstiques, perfils de presentació, intervals diagnòstics, participació de l'atenció primària) en la supervivència a 1 i 5 anys de les dones amb càncer epitelial d'ovari tractades quirúrgicament en els hospitals públics catalans durant els anys 2013 i 2014.
- 2) Proposar estratègies capaces de millorar la precisió diagnòstica i l'atenció a les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prehospitalària a partir de les experiències de les pacients en les seves interaccions amb el sistema sanitari i de les reflexions dels professionals que les atenen.

Mètodes

Ús combinat de mètodes quantitativs i qualitativs.

Estudi de cohorts de dones intervingudes de carcinoma epitelial d'ovari, amb intenció curativa, en el període de 2013-2014, en el context d'una auditoria clínica a partir dels registres mèdics informatitzats d'atenció primària i hospitalària del sistema sanitari públic català. Anàlisi de supervivència.

Estudi qualitatiu, descriptiu exploratori. La informació sobre el procés diagnòstic s'obtingué mitjançant entrevistes semiestructurades a pacients, les quals constitueixen el punt de partida per la discussió en els grups focals de professionals. Es va dur a terme una anàlisi de contingut temàtic amb triangulació de tècniques (entrevistes, grups focals) i de fonts d'informació (dones i professionals).

Principals resultats

La cohort inclou 513 dones. El 67,2% havien consultat inicialment al metge de família. El 36,4% van ser diagnosticades a través d'una ruta d'emergències. La mitjana de l'interval diagnòstic és de 110,5 dies. La supervivència a 1 any va ser del 92,4% i del 56,7% a 5 anys. Els factors amb més impacte en la supervivència són l'estadi, la histologia, la citoreducció primària més quimioteràpia adjuvant i l'edat. La influència dels factors assistencials prehospitalaris en la supervivència és limitada. Després d'ajustar per edat, comorbiditat, estadi i tractament rebut, les millors supervivències a 5 anys s'associen a presentacions amb hemorràgia vaginal (HR: 0,35; IC del 95%: 0,16-0,79). Tot i no assolir significació estadística, mantenen un lleuger avantatge la ruta electiva d'especialistes (HR 0,80; IC del 95%: 0,51-1,26) i la ruta d'autopresentació a emergències (HR: 0,82; IC del 95%: 0,52-1,31) i quan el contacte inicial no és a través de l'atenció primària, hi ha un lleuger desavantatge (HR: 1,39; IC del 95%: 0,93-2,09).

L'anàlisi de les experiències de les dones amb càncer d'ovari va identificar tres temes: 1) Retard en la valoració dels símptomes i en la cerca d'ajuda per desconeixement dels símptomes, barreres de gènere i falsa tranquil·litat per resultats normals de les proves. 2) Oportunitats perdudes en les trobades amb els professionals per atribució errònia dels símptomes, subestimació de la gravetat i necessitat de mediació i validació i l'ús de proves inadequades i/o resultats falsos negatius. 3) Recursos i vies alternatives de

diagnòstic que inclou l'ús de medicines complementàries o alternatives, l'accés a l'assistència sanitària privada i la disparitat en la capacitat de presa de decisions sobre la pròpia salut amb relació a desigualtats socioeconòmiques.

De l'anàlisi de les reflexions dels professionals en els grups focals, a partir de l'experiència de dones amb processos diagnòstics caracteritzats per la manca de precisió, se n'extreuen tres temes: 1) Absència de sospita clínica per escàs coneixement de les presentacions del càncer d'ovari, anamnesi i examen físic insuficients, fragmentació de l'atenció i biaixos i prejudicis. 2) Dificultat per activar el procés diagnòstic a causa d'accessibilitat desigual i limitada a proves i derivacions i a la manca de seguiment del procés diagnòstic i 3) Absència de circuits ràpids preestablerts.

Conclusions

1. L'impacte dels factors assistencials prehospitalaris en la supervivència de les dones amb càncer d'ovari és limitat.
2. En el nostre estudi, la via d'emergències presenta unes taxes de supervivència similars a les altres rutes diagnòstiques, la qual cosa suggereix que, mentre no existeixin circuits de diagnòstic ràpid per dones amb sospita de càncer d'ovari, la via d'emergències és eficaç.
3. L'avaluació de les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prehospitalària, comparat amb els països que tenen implementat un programa de diagnòstic ràpid de càncer d'ovari, és més perllongada. Un interval diagnòstic llarg pot influir en l'experiència de les dones i en la qualitat de l'atenció percebuda.
4. Promoure l'alfabetització en salut i la confiança de les dones en les pròpies observacions sobre els canvis corporals, pot reduir l'interval de valoració i de cerca d'ajuda.
5. L'escolta activa, el respecte a les experiències subjectives de les dones, una anamnesi i exploració física adequada i la continuïtat de l'atenció són elements afavoridors d'una correcta avaluació i gestió de les dones amb sospita del càncer d'ovari en l'atenció primària.

6. Cal sistematitzar l'enregistrament dels antecedents familiars de càncer en la història clínica d'atenció primària, sobretot d'aquells càncers amb un possible component hereditari.
7. Tot i les recomanacions de les guies de pràctica clínica sobre la determinació del CA 125 en la investigació de les dones amb símptomes abdominopelvians inespecífics, aquest és un biomarcador poc sol·licitat des de l'atenció primària, malgrat la seva accessibilitat.
8. En el context de l'atenció primària, l'accés directe a l'ecografia transvaginal podria afavorir una millor i més ràpida avaluació de les dones amb símptomes abdominopelvians inespecífics.
9. En les dones amb símptomes inespecífics persistents i proves amb resultats negatius, el seguiment i una avaluació més acurada poden evitar el retard diagnòstic d'un possible càncer d'ovari.
10. Finalment i com a principal conclusió d'aquest estudi, assenyalem la necessitat d'implantar circuits de diagnòstic ràpid per a la confirmació diagnòstica de les dones amb sospita de càncer d'ovari en l'atenció sanitària de Catalunya.

1. INTRODUCCIÓ

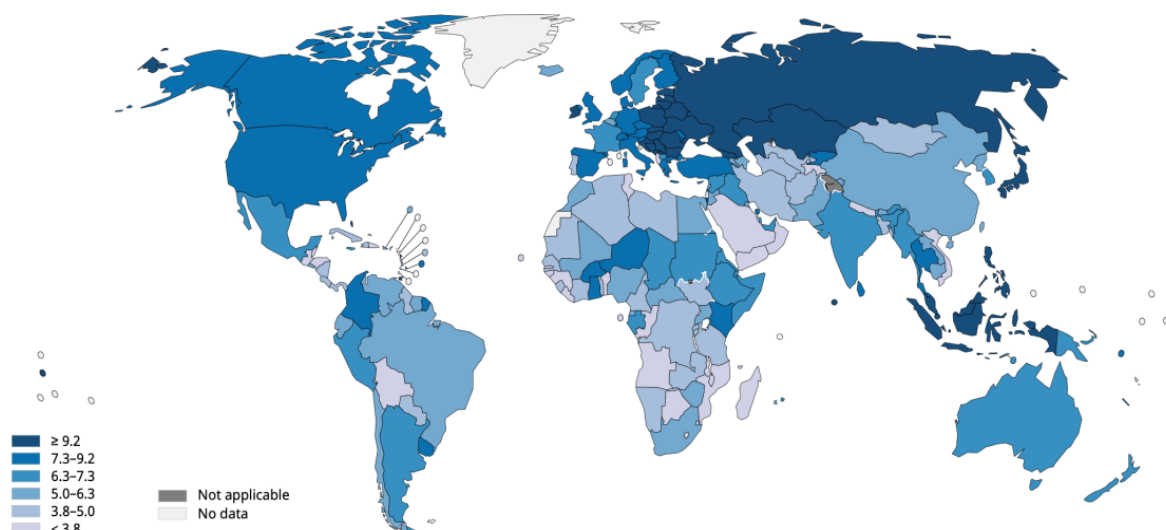
El subjecte central d'aquesta tesi són les dones amb càncer d'ovari durant el seu procés diagnòstic prehospitalari, especialment, en l'àmbit de l'atenció primària de salut.

El terme genèric “càncer d'ovari” engloba els tumors epitelials invasius originats als ovaris, a les trompes de Fal·lopi i al peritoneu. El subtipus més freqüent i agressiu és el carcinoma serós d'alt grau. No s'inclouen en l'estudi els tumors no epitelials i els tumors borderline. A continuació, s'exposen els conceptes generals relatius a la malaltia que serveixen de marc contextual a aquesta tesi.

1.1. IMPACTE DE LA MALALTIA

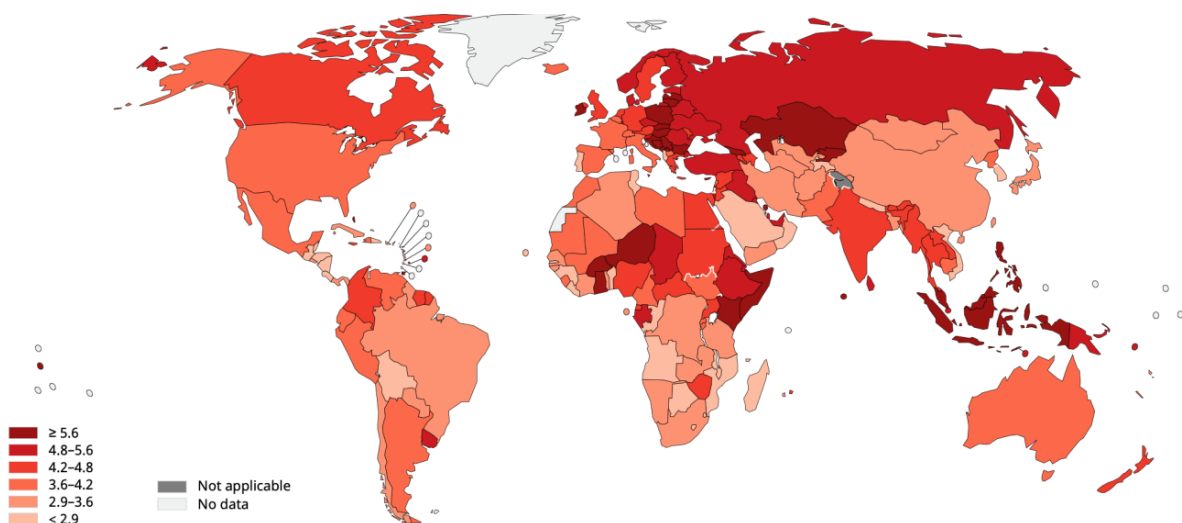
Les estimacions de GLOBOCAN indiquen que l'any 2020 hi havia 313.959 dones diagnosticades de càncer d'ovari i 207.252 defuncions per aquesta causa en tot el món. El càncer d'ovari ocupa el vuitè lloc en incidència (3,4% del total de casos de càncer diagnosticats en les dones) i mortalitat (4,7% del total de defuncions per càncer en dones) (1). Com es veu a les figures 1 i 2 hi ha marcades variacions entre països en les taxes d'incidència i mortalitat (2).

Figura 1. Variació internacional estimada en les taxes d'incidència de càncer d'ovari estandarditzades per edat (món) per a totes les edats, any 2020.



Font: GLOBOCAN 2020; Graph production: IARC (2).

Figura 2. Variació internacional en les taxes de mortalitat de càncer d'ovari estandarditzats per edat (món) per a totes les edats, any 2020.



Font: GLOBOCAN 2020; Graph production: IARC (2).

La descripció d'aquestes taxes analitzades segons els 4 grups de l'Índex de Desenvolupament Humà (IDH; en anglès, HDI) mostra que les taxes d'incidència més altes s'observen als països amb IDH molt alt (Europa) i les més baixes als països amb l'IDH més baix (Àfrica) (taula 1). Contràriament, les taxes de mortalitat per càncer d'ovari presenten una variabilitat molt menor, en part, a causa del pronòstic relativament dolent d'aquest tumor (3).

Taulela 1. Taxes d'incidència i mortalitat estandarditzades per edat (per 100.000 persones-any) segons Índex de Desenvolupament Humà (IDH), any 2020.

IDH	Incidència				Mortalitat		
	Població total (%)	Nombre de casos	Taxa bruta	Taxa estandarditzada mundial	Nombre de casos	Taxa bruta	Taxa estandarditzada mundial
Tot el món	3864.8 (100)	313.959	8,1	6,6	207.252	5,4	4,2
IDH molt alt	790.7 (20,1)	116.347	14,7	8,3	73.655	9,3	4,3
IDH alt	1442.0 (37,3)	116.505	8,1	6,1	76.796	5,3	3,8
IDH mitjà	1136.0 (29,9)	65.594	5,8	6,0	45.598	4,0	4,3
IDH baix	494.5 (12,7)	15.379	3,1	5,1	11.106	2,2	4,0

IDH: Índex Desenvolupament Humà; població total en milions de dones

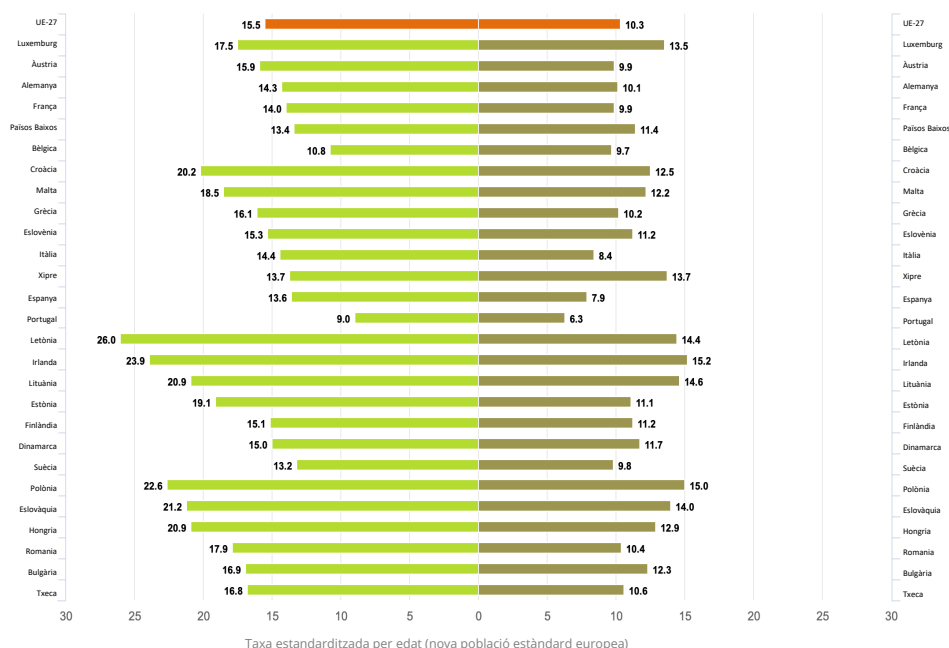
Font: GLOBOCAN 2020; Graph production: IARC (2).

A la majoria dels països la taxa d'incidència de càncer d'ovari o bé s'ha estabilitzat en les últimes dècades o tendeix a experimentar un declivi de la malaltia. Aquesta tendència s'atribueix principalment a l'ús generalitzat dels anticonceptius orals i també a la disminució de l'ús de la teràpia hormonal substitutiva (3). Les variacions d'aquests factors conductuals i dels factors reproductius contribueixen a les diferències en les taxes d'incidència a escala mundial (3). La mortalitat per càncer d'ovari en els països d'ingressos més alts està disminuint però, amb relació a la incidència, aquesta tendència és generalment menys pronunciada (3). Contràriament, les taxes d'incidència i de mortalitat han augmentat als països històricament menys desenvolupats amb creixement econòmic recent i canvis en l'estil de vida.

Altres factors que també afecten les taxes d'incidència i mortalitat del càncer d'ovari són l'edat i la raça. Segons dades del programa del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) de l'Institut Nacional de Càncer dels Estats Units, el càncer d'ovari es diagnostica amb major freqüència entre les dones de 55 a 64 anys (edat mitjana 63 anys). El percentatge de morts per càncer d'ovari és major entre les dones de 65 a 74 anys (edat mitjana 70 anys) (4). Les taxes més altes d'incidència i mortalitat corresponen a dones blanques, intermèdies a les hispanes i les més baixes a dones negres i asiàtiques (4).

A Europa, el càncer d'ovari, és el vuitè càncer més comú, el cinquè amb més mortalitat, representant el 15,1% en les dones de més de 65 anys (5). Segons les dades de l'*European Cancer Information System* (ECIS) (5, 6), s'estima que l'any 2020, es van diagnosticar un total de 39.414 nous casos de càncer d'ovari, en el conjunt dels 27 països de la Unió Europea (UE-27) i de 27.138 defuncions per aquesta causa. A la figura 3, es mostren les taxes d'incidència i mortalitat dels diferents països en relació amb la mitjana de la UE-27. Espanya presenta una taxa d'incidència (13,6 vs. 15,5) i mortalitat (7,9 vs. 10,3) inferiors a la mitjana UE-27.

Figura 3. Taxes d'incidència estimada i mortalitat per càncer d'ovari, UE-27, totes les edats, anys 2020.



Font: European Cancer Information System (6).

Els valors de les taxes varien segons si la població de referència utilitzada per a l'estandardització és l'europea o la mundial. La taxa d'incidència per conjunt dels països de la UE-27, estandarditzada per població mundial (TE món), és més elevada que la mundial (8,3 vs. 6,6) i la mortalitat és discretament superior (4,7 vs. 4,2) (taula 2).

Taula 2. Taxes d'incidència i de mortalitat per càncer d'ovari, totes les edats, UE-27, any 2020.

País	Incidència				Mortalitat			
	Nombre de casos	Taxa bruta	TE (nova europea)	TE (món)	Nombre de casos	Taxa bruta	TE (nova europea)	TE (món)
Espanya	3513	15,1	13,6	7,6	2106	9,0	7,9	3,7
UE-27	39414	17,3	15,5	8,3	27138	11,9	10,3	4,7
Tot el món	313959	8,1	-	6,6	207252	5,4	-	4,2

Font: European Cancer Information System (6).

El càncer d'ovari té mal pronòstic. La supervivència relativa a 5 anys estandarditzada per edat segons les dades ECIS (5), estimada a partir del projecte EUROCORE-5 (*Survival of cancer patients in Europe*, període de 2000-2007) (7), presenta una àmplia variació a Europa, situant-se per les dones de més de 15 anys entre el 30,34% (Irlanda) i 44,06% (Suècia) (taula 3). A Espanya se situa en el 36,8% (34,72%- 39,00%) lleugerament inferior a la del conjunt d'Europa de 37,6% (37,15% - 38,05%) (6). La supervivència és menor en els grups de més edat.

Taula 3. Supervivència relativa a 5 anys del càncer d'ovari, per grups d'edat, països europeus, període 2000-2007

País	Grups d'edat					
	15-44	45-54	55-64	65-74	+75	+15
Alemanya	67,87	58,27	47,01	37,82	23,45	40,32
Austria	78,00	61,04	48,13	38,56	22,04	41,43
Bèlgica	74,97	61,76	50,49	39,47	23,06	42,41
Bulgària	67,45	47,66	39,90	26,90	20,64	33,40
Croàcia	69,08	52,15	44,57	33,01	26,43	38,58
Dinamarca	75,85	52,38	39,01	32,66	18,80	35,49
Eslovàquia	66,68	53,79	39,07	27,35	22,11	34,45
Eslovènia	72,04	59,12	43,93	35,69	18,40	37,93
Espanya	71,70	61,37	43,85	34,52	14,88	36,80
Estònia	68,83	48,58	40,49	31,52	17,35	34,13
Finlàndia	78,33	59,73	54,75	42,52	19,21	43,14
França	71,81	57,03	44,06	37,17	25,34	40,13
Itàlia	74,52	59,23	48,49	33,92	16,61	38,13
Irlanda	66,12	51,06	34,58	25,24	14,85	30,34
Islàndia	63,40	62,64	42,91	52,09	7,47	39,10
Letònia	61,91	50,17	41,53	31,64	15,89	33,69
Lituània	59,37	47,62	40,38	26,43	16,92	31,73
Malta	79,51	53,34	43,99	36,36	22,86	39,26
Noruega	74,02	56,85	48,68	40,82	21,98	41,41
Països Baixos	70,06	57,67	47,85	37,16	21,70	39,90
Polònia	70,16	53,06	40,52	28,25	19,55	34,46
Portugal	77,38	60,37	50,60	33,06	24,39	40,96
Suècia	69,73	60,85	50,26	40,78	29,26	44,06
Txeca	67,42	54,06	44,42	31,39	19,99	36,32
Mitjana europea	70,88	56,13	44,45	33,93	20,12	37,60
Suïssa	80,51	53,76	48,31	34,43	19,87	38,95
Regne Unit	68,93	47,84	36,85	26,83	14,53	30,57

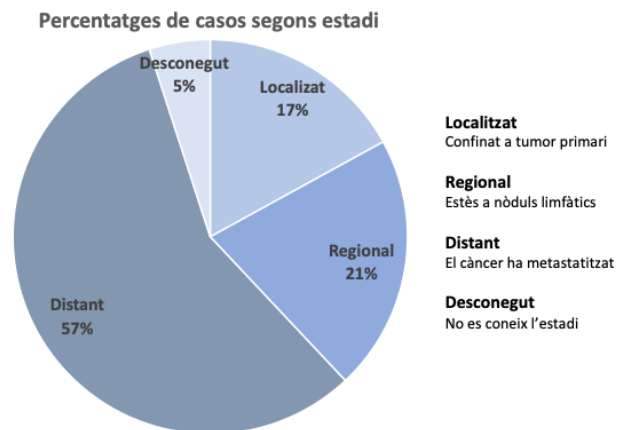
Font: European Cancer Information System (6).

Les tendències de la supervivència neta del càncer d'ovari 2000-2014, estimades en el projecte internacional CONCORD-3 (8), mostren un discret augment. Tot i això, en les dones diagnosticades durant el període 2010–14, la supervivència a 5 anys encara està per sota del 50% a la majoria de països. Suècia és el país amb la supervivència més elevada, del 46,5 (44,8–48,2).

La distribució dels diferents grups histològics podria explicar, en part, l'àmplia variació internacional en la supervivència del càncer d'ovari. Per exemple, a l'Àsia és més comú el càncer epitelial d'ovari de cèl·lules clares. Segons l'estudi del programa CONCORD-2 (període 1995-2009) (9), la supervivència dels carcinomes serosos de baix grau, els endometrioides, el mucinos i el de cèl·lules clares se situa entre 40 i 70%, mentre que el serós d'alt grau és del 20 al 45%.

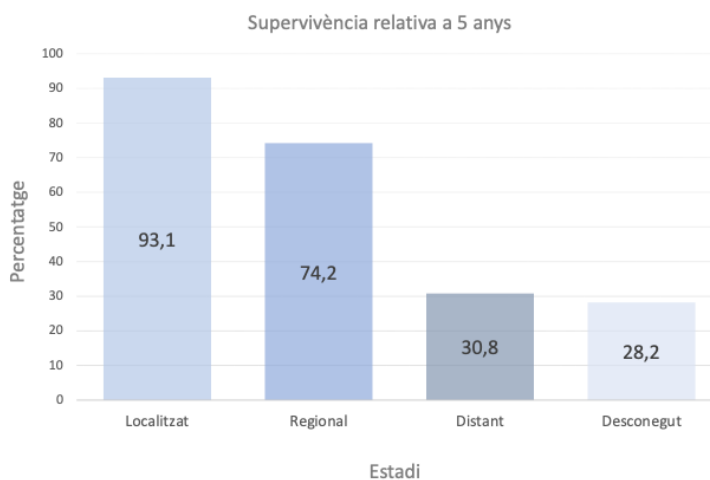
A la vegada, els resultats de la supervivència del càncer estan fortament vinculats a l'estadi en el moment del diagnòstic. En la figura 4 es mostra la distribució per estadis en el moment del diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari segons el SEER (4) i en la figura 5 s'observa com a cada increment de l'estadi, la supervivència és substancialment menor.

Figura 4. Distribució per estadis en el moment del diagnòstic.



Font: Adaptat de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, U.S. NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS4)(4)

Figura 5. Supervivència relativa a 5 anys segons estadi diagnòstic



Font: Adaptat de Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, U.S. NCI's Division of Cancer Control and Population Sciences (DCCPS4)(4)

La Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) estima que el càncer d'ovari a Espanya l'any 2023, representa el 2,9% del total dels càncers en les dones i se situa en dotzena posició: 3.584 casos (IC 95%, 3.165 – 4.046), taxa estandarditzada per població mundial de 7,3% (IC 95%, 6,5-8,3); taxa estandarditzada per població europea nova de 13,1% (IC 95%, 11,5-14,7) (10), taxes lleugerament inferiors a les estimades per GLOBOCAN 2020 (taula 2).

A la taula 4 es mostren les estimacions de REDECAN de la supervivència neta específica per grups d'edat i temps de seguiment a 1, 3 i 5 anys i la comparació de dos períodes de temps: 2002-2007 i de 2008-2013. Tot i que molt discretament, la supervivència a 1, 3 i 5 anys i per tots els grups d'edat ha augmentat (11). La supervivència neta entre els dos períodes ha augmentat de 37,5% a 40,9%, el que suposa un percentatge de variació del 9,1%.

Taula 4. Supervivència neta (%) a 1, 3 i 5 anys de càncer d'ovari per grup d'edat i període de temps. REDECAN, Espanya.

Grup d'edat	Temps	2002-2007			2008-2013		
		Casos	Supervivència neta	IC 95%	Casos	Supervivència neta	IC 95%
15-44	1	581	89,20	86,7 - 91,7	496	90,8	88,2 - 93,3
	3	518	75,40	71,9 - 78,9	448	78,9	75,2 - 82,5
	5	437	67,70	85,6 - 90,1	345	71,2	67,0 - 75,5
45-54	1	797	87,90	85,6 - 90,1	810	88,9	86,7 - 91,1
	3	698	70,40	67,2 - 73,6	718	72,5	69,3 - 75,6
	5	557	59,70	56,2 - 63,1	506	63	59,4 - 66,6
55-54	1	898	81,10	78,5 - 83,7	891	84,6	82,2 - 87,0
	3	725	56,70	53,4 - 60,0	750	63,5	60,2 - 66,7
	5	503	46,20	42,9 - 49,5	487	51,2	47,6 - 54,8
65-74	1	979	69,10	66,2 - 72,1	850	73,4	70,4 - 76,5
	3	670	45,60	42,3 - 48,8	619	49,6	70,4 - 76,5
	5	431	35,30	32,1 - 38,4	353	38,2	34,5 - 41,9
75-99	1	1.048	42,20	39,0 - 45,3	1094	43,7	34,5 - 41,9
	3	420	22,30	19,4 - 25,1	459	26,2	23,3 - 29,1
	5	201	16,30	13,5 - 19,1	220	19,1	16,1 - 22,1
15-99	1	4.303	71,20	69,9 - 72,6	4141	73,1	71,7 - 74,5
	3	3.031	50,90	49,3 - 52,4	2994	54,4	52,8 - 56,0
	5	2.129	41,80	40,2 - 43,4	1911	44,7	52,8 - 56,0
15-99*	1	4.303	67,70	66,3 - 69,1	4141	70,4	69,0 - 71,8
	3	3.031	46,40	44,9 - 48,0	2994	50,8	49,2 - 52,4
	5	2.129	37,50	35,9 - 39,0	1911	40,9	39,2 - 42,6

Temps: anys del diagnòstic; IC: interval de confiança; *Estimadors estandarditzats per edat
 Font: Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) (10).

En relació amb Catalunya, segons les dades del Pla Director d'Oncologia de 2017 (12), el càncer d'ovari és el vuitè tipus de càncer més freqüent en dones a Catalunya amb uns 486 casos l'any, la qual cosa suposa quasi el 3,5% de tots els tumors en dones i 276

defuncions. Cada any es diagnostiquen 11,9 casos i moren 7,3 dones per cada 100.000 habitants. Des de 1994, la incidència d'aquest tumor ha disminuït un 1,6% mentre que la mortalitat disminueix un 1,8% anual. Per altra banda, el 46,4% de les dones afectades de càncer d'ovari sobreviuen al cap de cinc anys de la malaltia.

1.2. CLASSIFICACIÓ HISTOLÒGICA, MOLECULAR I CLINICOPATOLÒGICA

Els tumors ovàrics constitueixen un grup heterogeni de neoplàsies amb diferents graus de malignitat. Poden originar-se en qualsevol dels tres tipus de cèl·lules que els conformen: l'epiteli, les cel·lules germinals i l'estroma sexual. Els carcinomes epitelials representen gairebé el 90% dels tumors ovàrics malignes, els de cèl·lules germinals el 3% i els de l'estroma el 2% (13).

Per raons pragmàtiques, sovint només s'anomena la localització ovàrica, però d'acord amb les actuals teories de la carcinogènesi, s'inclouen en la classificació els carcinomes invasius originats en la trompa de Fal·lopi i en el peritoneu.

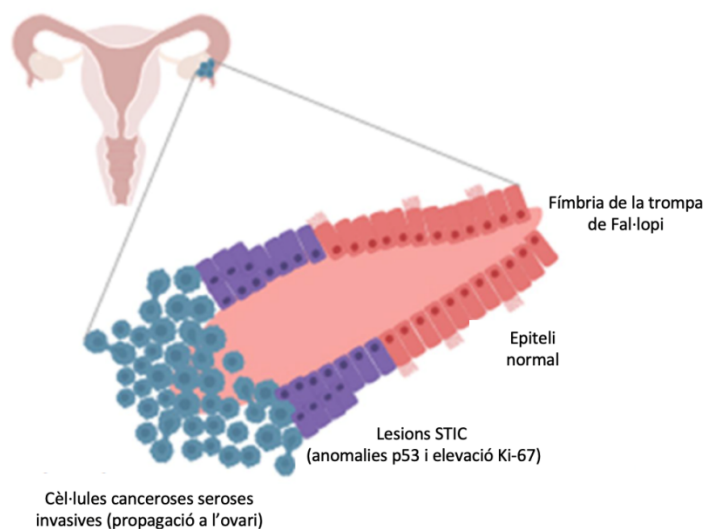
Tradicionalment, es considerava que els carcinomes ovàrics eren una mateixa malaltia, amb un tractament basat, principalment, en el grau de diferenciació i l'estadi en el moment del diagnòstic, però la investigació molecular ha millorat el coneixement genòmic dels carcinomes d'ovari identificant diferents subtipus histològics amb diferents factors de risc, lesions precursors, patogènesi, patrons de propagació, perfils moleculars, curs clínic, resposta a la quimioteràpia i resultats (13).

La cinquena edició de la classificació de l'Organització Mundial de la Salut de 2020 (OMS) (13) identifica cinc tipus principals de carcinomes d'ovari basats en la histopatologia i el perfil immunològic i molecular: serós d'alt grau (70%), endometriode (10%), de cèl·lules clares (6-10%), serós de baix grau (5%) i mucinos (3-4%). S'han afegit algunes entitats rares, com ara el carcinoma mesonèfric i el carcinoma mixt i d'altres s'han eliminat, per exemple, el carcinoma seromucinos, el qual per les seves característiques es considera un subtipus de carcinoma endometriode.

Com en la classificació anterior, els carcinomes serosos es divideixen en serosos d'alt grau i serosos de baix grau. El serós d'alt grau no és una desdiferenciació del serós de

baix grau, sinó que el seu origen, morfologia, patogènesi, alteracions moleculars i pronòstic són diferents. Actualment, se sap que la gran majoria dels carcinomes ovàrics serosos d'alt grau sorgeixen a partir d'una lesió que apareix *de novo*: el carcinoma intraepitelial tubàric serós (en anglès, *serous tubal intraepithelial carcinoma, STIC*), que es localitza en l'extrem distal de la fimbria de la trompa de Fal·lopi (14) (figura 6). El STIC representa la lesió precursora del carcinoma serós d'alt grau. Segons això, el càncer d'ovari, el de trompes i el de peritoneu primari, serien tots tres carcinomes serosos d'alt grau d'origen tubàric. De fet, s'han descrit STICs en el 70-85% dels carcinomes serosos d'alt grau ovàrics i en carcinomes peritoneals primaris.

Figura 6. Evolució des de carcinoma intraepitelial tubàric serós (STIC) fins al carcinoma serós d'alt grau.



Font: Adaptat de Lhereux S, et al. Epithelial Ovarian Cancer: Evolution of Management in the Era of Precision Medicine (14).

En els carcinomes serosos d'alt grau s'identifiquen mutacions en el gen TP53 en el 96% dels tumors (13). A més, es caracteritzen per presentar inestabilitat genòmica. Aproximadament el 50% dels casos tenen deficiències en la via de recombinació homòloga (DRH), en gran part a causa de les mutacions en la línia germinal, somàtiques o epigenètiques dels gens BRCA 1 i BRCA 2 en el 22% dels casos. Els carcinomes serosos d'alt grau generalment són bilaterals, creixen localment fins a trencar la càpsula. A causa de la localització en les fimbries, la disseminació al peritoneu és precoç, produint implants peritoneals (carcinomatosi) i invasió local a intestí i bufeta. Els ganglis pelvians i paraaòrtics estan habitualment compromesos i el deteriorament del drenatge limfàtic afavoreix la presència d'ascites. És freqüent la disseminació transdiafragmàtica a pleura i

el bloqueig tumoral dels ganglis limfàtics facilita el vessament pleural. La disseminació limfàtica i hematògena, pot donar lloc a metàstasis ganglionars i estendre's a altres òrgans a distància, més sovint a fetge. Malgrat tot, les pacients amb la mutació BRCA tenen millor pronòstic i millors taxes de resposta a la quimioteràpia, tot i que la recurrència és freqüent. A més, són altament sensibles als inhibidors del PARP (poli ADP ribosa polimerasa).

Els carcinomes serosos de baix grau sorgeixen dins l'ovari a partir d'una lesió benigna o de tumors serosos borderline (13). Les alteracions moleculars més comunes inclouen mutacions somàtiques dels gens KRAS, NRAS, BRAF, USP9X, EIF1AX i ERBB2. Afecten dones més joves (mitjana d'edat 43 anys), el seu creixement és indolent, però els tumors avançats no responen a la quimioteràpia amb platins.

Els carcinomes endometrioides i de cèl·lules clares s'associen amb freqüència a l'endometriosi i a la síndrome de Lynch (13). Els tumors endometrioides es caracteritzen per alteracions de β -catenina, inestabilitat de microsatèl·lits i mutacions PTEN i POLE, mentre que les mutacions ARID1A es produeixen tant en carcinomes endometrioides com en carcinomes de cèl·lules clares. Els carcinomes mucinosos són tumors poc freqüents i s'associen a alteracions en CDKN2A i KRAS. En general, els carcinomes de cèl·lules clares i els carcinomes mucinosos tenen una baixa resposta a la quimioteràpia.

Els tumors borderline, representen el 15% dels tumors epitelial ovàrics (15), però es consideren una entitat a part, amb citològica intermèdia i absència de patró infiltratiu.

A la taula 5 es resumeixen les principals característiques moleculars i patològiques dels diferents subtipus de carcinomes epitelials ovàrics.

Taula 5. Classificació histològica molecular i patològica dels carcinomes ovàrics

Carcinoma	Seròs d'alt grau	Seròs de baix grau	Endometrioide	Cèl·lules clares	Mucinós
% de tots els carcinomes d'ovari	70%	<5%	10%	6–10%	3–4%
Origen	Trompes de Fal·lopi	Endosalpingiosi/ Trompes de Fal·lopi	Endometriosis	Endometriosis	Teratoma/ Desconegut
Lesió precursora	Carcinoma intraepitelial tubàric serós (STIC)	Tumor borderline serós	Endometriosis atípica/tumor borderline endometrioide	Endometriosis atípica/tumor borderline de cèl·lules clares	Tumor borderline mucinós
Síndrome de càncer hereditari	BRCA1/2-associat a càncer de mama i ovari hereditari (SMOH)		Síndrome de Lynch	Síndrome de Lynch	
Alteracions moleculars	TP53 BRCA1/2 HRD Inestabilitat cromosomes Alteracions del número de copia	KRAS NRAS BRAF HER2	CTNNB1 PIK3CA PTEN KRAS ARID1A MSI POLE TP53	ARID1A PIK3CA PTEN MSI	copies perdudes de CDKN2A KRAS Amplificació del HER2 TP53
Dianes moleculars terapèutiques	Inhibidors del PARP; Inhibidors de punt de control immunitari	Inhibidors MEK	Inhibidors mTOR; Inhibidors de punt de control immunitari	Inhibidors de la tirosina quinasa; Inhibidors de punt de control immunitari	Trastuzumab

Font: Adaptat de De Leo et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020, World Health Organization Classification of Female Genital Tumors (13).

1.3. CLASSIFICACIÓ PER ESTADIS DELS TUMORS D'OVARI, TROMPES I PERITONEU

Els dos sistemes utilitzats per a l'estadificació del càncer d'ovari, el sistema FIGO (Federació Internacional de Ginecologia i Obstetrícia) i el sistema de classificació del càncer TNM de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) són molt semblants. Ambdós fan servir tres factors per classificar el càncer: la mida del tumor i la relació amb estructures contigües (T), l'absència o presència de ganglis limfàtics (N) i l'absència o presència de metàstasis (M). Els diferents TNM s'agrupen en estadis. En el càncer d'ovari l'estadificació sempre és postquirúrgica (pTNM) i invariable.

L'any 2014, el Comitè d'Oncologia Ginecològica de la FIGO va revisar l'estadificació del càncer d'ovari, i va incorporar el càncer de trompes de Fal·lopi i peritoneal a la mateixa classificació, atès que la presentació, el maneig clínic i l'orientació terapèutica inicial és similar, independentment de la seva localització inicial. En la taula 6 es presenta la

classificació d'estadificació FIGO del 2014 revisada (10) pel càncer d'ovari, trompes de Fal·lopi i peritoneu i el seu equivalent en la classificació TNM.

Taula 6. Classificació dels estadis del càncer d'ovari, trompes i peritoneu, FIGO 2014 (revisada) i equivalent amb la classificació TNM.

Estadi I: Tumor limitat als ovaris o trompes de Fal·lopi		T1-N0-M0
IA	Tumor limitat a un ovari (càpsula intacta) o trompes de Fal·lopi; absència de tumor en la superfície ovàrica; absència de cèl·lules malignes en l'ascites o en els rentats peritoneals	T1a-N0-M0
IB	Tumor limitat a ambdós ovaris (capsules intactes) o trompes de Fal·lopi; absència de tumor en la superfície ovàrica; absència de cèl·lules malignes en l'ascites o en els rentats peritoneals	T1b-N0-M0
IC	Tumor limitat a un o ambdós ovaris o trompes de Fal·lopi amb qualsevol de les següents lesions:	
IC1	Càpsula trencada durant la cirurgia (<i>surgical spill</i>)	T1c1-N0-M0
IC2	Càpsula trencada abans de la cirurgia, o tumor en la superfície de l'ovari o de les trompes	T1c2-N0-M0
IC3	Presència de cèl·lules malignes en l'ascites o en els rentats peritoneals	T1c3-N0-M0
Estadi II: Tumor a l'ovari(s) o trompa(es) de Fal·lopi amb disseminació a la pelvis o bé es tracta d'un tumor de peritoneu primari		T2-N0-M0
IIA	Disseminació i/o implants en l'úter i/o trompes de Fal·lopi i/o ovaris	T2a-N0-M0
IIB	Disseminació a altres teixits pelvians incloent intestí gros dins de la pelvis.	T2b-N0-M0
Estadi III: Tumor afecta a un o els dos ovaris o trompes de Fal·lopi o es un tumor de peritoneu primari, amb disseminació peritoneal extra pelviana i/o metàstasis ganglionars retroperitoneals confirmada per citologia/histologia		T1-3/N0-1/M0
IIIA1	Disseminació als en ganglis limfàtics retroperitoneals exclusivament confirmat per citologia o histologia: - IIIA1(i): ≤ 10 mm. - IIIA1(ii): > 10 mm.	T1/T2-N1-M0
IIIA2	Disseminació peritoneal extra pelviana microscòpica (per dalt de la vora de la pelvis) amb o sense ganglis limfàtics retroperitoneals positius	T3a2-N0/N1-M0
IIIB	Disseminació peritoneal extra pelviana macroscòpica i ≤ 2 cm amb /sense metàstasi en ganglis limfàtics retroperitoneals	T3b-N0/N1-M
IIIC	Disseminació peritoneal extra pelviana macroscòpica i >2 cm amb /sense metàstasi en ganglis limfàtics retroperitoneals (inclou extensió a la càpsula hepàtica i esplènica sense afectació del parènquima).	T3c-N0/N1-M0
Estadi IV: Disseminació cap a altres òrgans		Qualsevol T, N, M1
IVA	Vessament pleural amb citologia positiva	
IVB	Metàstasi viscerals parenquimatoses en òrgans extra-abdominals i /o metàstasi ganglis limfàtics inguinals o toràcics	

Font: Adaptat de Berek JS, et al. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum (10).

1.4. FACTORS DE RISC I PROTECCIÓ

Existeixen diferents factors predictors de la malaltia, coneguts com a factors de risc o de protecció associats al càncer d'ovari. Uns, tenen relació amb factors hormonals i/o reproductius i estils de vida individuals i, d'altres, tenen una base genètica familiar, concretament amb relació a les síndromes de predisposició hereditària al càncer.

1.4.1. FACTORS HORMONALS, REPRODUCTIUS I D'ESTIL DE VIDA

- Edat. Igual que en altres tumors la incidència del càncer d'ovari augmenta amb l'edat. L'edat més freqüent de presentació és la sisena dècada de la vida. El risc augmenta aproximadament un 2% per a cada any addicional en dones <50 anys i 11% en dones ≥50 anys (16). En dones amb una síndrome de predisposició hereditària al càncer, l'edat d'aparició del càncer d'ovari s'avança 10-15 anys en relació al càncer esporàdic.

- Endometriosi. La relació entre l'endometriosi i càncer d'ovari és estreta, en especial amb els subtipus de cèl·lules clares i endometrioides. L'excés de risc de càncer d'ovari per a les dones amb endometriosi ovàrica va resultar en dos casos addicionals per cada 1000 dones seguides durant 10 anys (17). Tot i això, l'endometriosi no es considera una lesió premaligna i no es recomana fer proves per a la seva detecció. No hi ha dades que indiquin que l'extirpació profilàctica de les lesions d'endometriosi redueix el risc de càncer d'ovari (17).

- Teràpia hormonal substitutiva (THS) postmenopàusica. Existeix un lleuger augment de càncer d'ovari amb el seu ús, que no hauria d'afectar la decisió d'una dona de prendre THS per alleujar els símptomes de la menopausa (18). Cinc anys d'ús de THS en dones de 50 a 54 anys donarien com a resultat aproximadament un cas addicional de càncer per 1000 dones amb THS i una mort per cada 1.700 dones tractades (18).

- Inducció de l'ovulació per al tractament de la infertilitat. No sembla augmentar el risc de forma independent, tot i això, s'ha relacionat, encara que de forma inconsistent, amb un discret augment de tumors borderline (19).

- Edat de la menarquia i la menopausa. La menarquia primerenca (abans dels 12 anys) s'ha associat amb un lleuger augment del risc de càncer d'ovari en alguns estudis, però no en tots (16). L'edat tardana a la menopausa (després dels 52 anys) també sembla estar

associada a un augment del risc de càncer d'ovari en comparació amb la menopausa ≤ 45 anys (16).

- Paritat. Les dones que han tingut fills tenen un risc menor de càncer d'ovari comparat amb les dones nul·líparas i cada embaràs addicional a terme redueix el risc en aproximadament un 8% (16).

- Lactància materna. S'associa amb una reducció del 30% Odds Ratio (OR): 0,70; IC: 95%, 0,64-0,76) del càncer d'ovari en comparació amb la no lactància, la reducció del risc augmenta amb la durada total de la lactància (16). L'efecte combinat de dos naixements i < 6 mesos de lactància, va resultar en una reducció del 50% de càncer d'ovari (16).

- Anticonceptius orals. L'ús prolongat dels anticonceptius orals redueix el risc de càncer d'ovari (16). La reducció del risc és d'aproximadament d'un 27% (OR: 0,73; IC 95%, 0,66-0,81) comparat amb les dones que mai els han utilitzat. L'efecte protector augmenta amb la durada de l'ús, arribant al 50% en més de 10 anys d'ús (16). Aquesta disminució del risc persisteix dècades després, fins més enllà de 30 anys, però el grau de protecció s'atenua amb el temps. L'ús d'anticonceptius orals s'estima que prevén aproximadament 30.000 casos de càncer d'ovari cada any i ha evitat uns 200.000 casos de càncer i 100.000 morts en els darrers 50 anys (20).

- Cirurgia ginecològica. La lligadura de trompes o la histerectomia sense salpingectomia redueix el risc de desenvolupar càncer d'ovari en un 20%, en concret, els carcinomes endometrioides i els de cèl·lules clares (16, 21). La salpingectomia bilateral es relaciona amb una disminució del risc de càncer d'ovari de gairebé el 50% i amb una protecció més baixa per a la salpingectomia unilateral (21). En les dones d'alt risc, l'ooforectomia profilàctica bilateral disminueix el risc en almenys un 90%. En molt poques ocasions s'ha notificat carcinomatosi peritoneal després de la cirurgia profilàctica (20).

- Factors relacionats amb l'estil de vida. Les associacions de l'obesitat, la dieta, l'activitat física, el consum d'alcohol amb el risc de càncer d'ovari són inconsistents (16, 20). Fumar, en canvi, guarda relació dosi-resposta amb el subtipus mucinos, però no amb d'altres (16, 20).

1.4.2. SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓ HEREDITÀRIA AL CÀNCER

La síndrome de càncer mama i ovari hereditari és la causa més freqüent de càncer d'ovari hereditari (80% dels casos) (22). S'associa a mutacions germinals dels gens supressors de tumors BRCA 1 i BRCA 2. Ambdós són gens d'alta penetrància, és a dir, un percentatge elevat dels individus que han heretat la mutació acaba desenvolupant la malaltia. Segueix un patró d'herència autosòmica dominant. S'estima que en la població general aproximadament 1 de cada 300 a 800 individus són portadors d'aquestes mutacions. Les dones portadores de la mutació BRCA 1 tenen un risc de càncer d'ovari del 40-50% i les portadores de la mutació BRCA 2 del 20-30%, riscos significativament més elevats que la població general (22). Alhora, s'estima que existeix un 50% de càncers de mama i ovari hereditaris dels quals es desconeix la mutació responsable (23).

La síndrome de Lynch o càncer colorectal no polipòsic hereditari representa el 4% dels càncers d'ovari hereditaris (22). Es tracta d'una malaltia autosòmica dominant a causa de la presència de mutacions dels gens reparadors de l'ADN (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). En la població general s'estima són presents en 1 de cada 200-1000 individus. El càncer colorectal és la malaltia característica de la síndrome de Lynch, el càncer d'endometri és el segon tumor més freqüent en les dones afectades, però la freqüència del càncer d'ovari també augmenta, amb un risc al llarg de la vida d'un 10% (23). Típicament, són carcinomes endometrioides o de cèl·lules clares (20).

Altres síndromes associades al càncer d'ovari, com la síndrome de Li-Fraumeni, Cowden, Peutz-Jeghers, càncer gàstric difús i neurofibromatosis tipus 1, són més rares. Aquests sorgeixen principalment a causa de mutacions en el TP53, PTEN, STK11, CDH1 i NF1, respectivament (23).

A més de les síndromes familiars d'alta penetrància descrites, altres mutacions genètiques (BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2 i BARD) (22) semblen augmentar, almenys moderadament, el risc familiar de càncer d'ovari, atès que són mutacions més freqüents en dones amb càncer d'ovari que en la població general.

1. 5. PREVENCIÓ DEL CÀNCER D'OVARI

1.5.1. PREVENCIÓ PRIMÀRIA

La prevenció primària té com a finalitat evitar o reduir les exposicions a factors de risc associats a un augment de probabilitats de patir la malaltia, o bé, d'afavorir aquelles situacions que protegeixen o redueixen el risc d'emmalaltir. Tanmateix, els factors de risc del càncer d'ovari com l'edat i els factors reproductius són poc modificables i els factors relacionats amb els estils de vida no semblen afectar de manera important el risc de càncer d'ovari. Des del vessant de la prevenció primària, el risc de càncer d'ovari es pot modificar amb la presa d'anticonceptius orals o a través de la cirurgia profilàctica.

1. 5.2. CRIBRATGES EN DONES ASIMPTOMÀTIQUES

L'objectiu de la prevenció secundària és la detecció del càncer en un estadi precoç, per tal de poder oferir un tractament com més aviat millor i aportar beneficis a les persones en termes de reducció de la mortalitat i augment de la qualitat de vida (24). Els cribratges de càncer pretenen detectar la malaltia en estadis preclínics, abans d'aparèixer els símptomes.

En relació al càncer d'ovari, hi ha un gran interès a trobar una prova o combinació de proves capaces de detectar-lo en fases inicials, abans inclús de l'aparició dels símptomes, i que això es tradueixi en una reducció de la mortalitat, amb un risc acceptable de sobrediagnòstic i sobretractament i amb un cost assumible pel sistema de salut (24). Un resultat fals positiu, podria significar una extirpació innecessària d'un o dels dos ovaris, amb els danys potencials consegüents (ansietat, canvis de l'estat hormonal i reproductiu, complicacions quirúrgiques, costos sanitaris i absentisme laboral).

Fins ara, les proves, soles o en combinació, estudiades en el cribratge de càncer d'ovari en dones asimptomàtiques de risc mitjà han estat el marcador tumoral *Carcinoma Antigen 125* (CA 125), l'ecografia transvaginal (ETV) i l'examen pelvià (25), però no s'ha obtingut l'esperada reducció de la mortalitat. L'estudi *UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening* (UKCTOCS) (26) va avaluar una estratègia de cribratge anual multimodal que es basa en l'edat i en les modificacions seriades de CA125 mitjançant l'algoritme ROC [*Risk of Ovarian Cancer Algorithm* (ROCA)], el qual permet classificar les dones en risc baix (cribratge anual), intermedi (repetir CA 125-ROCA en 3 mesos) i elevat (repetir CA

125-ROCA i l'ETV en 6 setmanes). Tot i la reducció de la incidència de la malaltia en estadis III o IV en el grup de cribratge multimodal, aquest no ha estat suficient per traduir-se en vides salvades (26). Actualment, les societats científiques no recomanen el cribratge de càncer d'ovari en dones asimptomàtiques sense antecedents coneguts de càncer hereditari, ja que els danys (risc de cirurgia innecessària) supera els possibles beneficis (reducció de la mortalitat) (27, 28).

1. 5.3. ESTRATÈGIES ESPECÍFIQUES DE CRIBRATGE I VIGILÀNCIA EN DONES D'ALT RISC

Els antecedents familiars són essencials per identificar pacients amb alt risc de càncer d'ovari que es podrien beneficiar d'una avaluació addicional. Actualment, es recomana realitzar estudi genètic de les mutacions BRCA 1 i BRCA 2 a totes les dones diagnosticades de carcinoma serós d'alt grau, independentment de la seva història familiar. La confirmació de la mutació responsable en el cas índex és indicació d'estudi genètic en els familiars de primer grau (pares, germans, fills).

En general, les dones sanes amb mutacions BRCA 1 i BRCA 2 es gestionen amb una varietat d'intervencions per reduir el risc futur de càncer. Això inclou un cribratge intensiu, que pot incloure la quimioprevenció, mastectomia i salpingooforectomia (29). Un cop completat el desig gestacional, a partir dels 35-40 anys, s'oferirà la salpingooforectomia bilateral, com a mesura de prevenció primària altament efectiva per reduir la incidència i mortalitat per càncer d'ovari i també de càncer de mama (29, 30). Atès que l'inici del càncer d'ovari en pacients amb variants BRCA 2, té lloc uns 8 a 10 anys més tard que en les pacients amb la mutació BRCA 1, és raonable en aquest cas retardar la salpingooforectomia per a la reducció del risc fins als 40-45 anys, tret que l'edat en el moment del diagnòstic de la família justifiqui una edat més primerenca per considerar la cirurgia profilàctica (30).

En les dones portadores de mutacions BRCA, que no realitzen cirurgia profilàctica, se'ls recomana ETV i determinació de CA 125 cada 6-12 mesos a partir dels 30 anys, encara que el benefici és incert (30). Paral·lelament, s'ha de dur a terme el protocol de vigilància de les mames, el qual inclou: l'exploració clínica cada 6-12 mesos, una ressonància magnètica nuclear (RMN) anual a partir de l'edat de 25 anys i una mamografia anual amb valoració de tomosíntesi, començant a l'edat de 30 anys (29, 30).

Per altra banda, el diagnòstic genètic preimplantacional és una alternativa per a les parelles en les quals un dels membres és portador d'alguns dels gens mutats i volen tenir fills biològics. La tècnica permet estudiar l'ADN dels òvuls i embrions, seleccionar els embrions no afectats per la mutació i dur a terme la fertilització in vitro (30).

L'evidència disponible no justifica el cribratge sistemàtic mitjançant l'ETV i la determinació del CA 125 del càncer d'ovari per a la síndrome de Lynch (31). La salpingooforectomia bilateral pot reduir la incidència del càncer d'ovari. La decisió i el moment de la salpingooforectomia com a opció s'han d'individualitzar en funció de si la maternitat és completa, l'estat de la menopausa, les comorbiditats, antecedents familiars i el tipus de gen de la síndrome de Lynch, ja que els riscos de càncer d'ovari varien segons el gen mutat.

1.6. CLÍNICA DE PRESENTACIÓ

Tradicionalment el càncer epitelial d'ovari era conegut com el "assassí silenciós" perquè es creia que els símptomes no apareixien fins que la malaltia es trobava en fase avançada, quan la possibilitat de curació és escassa. Estudis més recents han mostrat que el càncer epitelial d'ovari es presenta, en moltes ocasions, amb símptomes inespecífics, fins i tot en etapes avançades de la malaltia.

1.6.1. PRESENTACIONS AGUDES

Les formes de presentació aguda, habitualment, corresponen a malaltia avançada i requereixen assistència mèdica i avaluació urgent en l'entorn de les emergències hospitalàries. En algunes dones, la presentació inicial és la dispnea a causa de l'ascites i el vessament pleural maligne. vp debut de la malaltia. També, el tromboembolisme venós, encara que amb poca freqüència, pot ser una forma aguda de presentació inicial.

1.6.2. PRESENTACIONS SUBAGUDES

La presentació més freqüent del càncer d'ovari és de forma subaguda. La massa annexial és una presentació habitual del càncer d'ovari. Pot tractar-se d'una troballa incidental en l'exploració física d'un examen ginecològic de rutina o en una prova d'imatge per una altra indicació, o bé pot ser una troballa en el transcurs de l'avaluació de símptomes

abomino-pelvians i / o símptomes ginecològics inespecífics. En tots els casos, una massa abdominopelviana ha de ser estudiada, per descartar aquelles situacions que requereixin intervenció immediata (embaràs ectòpic, torsió ovàrica) i per excloure malignitat (veure apartat 1.7). En moltes ocasions serà necessari el seguiment amb ecografia durant un període prolongat de temps, o bé, l'exploració quirúrgica per confirmar o descartar el diagnòstic (32).

La presentació amb símptomes abdominopelvians inespecífics és freqüent tant en dones amb malaltia inicial com avançada. Els símptomes que més habitualment consulten les dones diagnosticades de càncer d'ovari en els mesos previs són el dolor poc intens en la zona abdominopelviana i la inflor abdominal (33), això no obstant, existeix un gran ventall de simptomatologia:

- Inflor, distensió abdominal, sensació de massa a l'abdomen
- Malestar o dolor a l'abdomen, regió pelviana o lumbar
- Pèrdua de pes no voluntària
- Sensació de plenitud després de menjar poc o pèrdua de la gana
- Diarrea, restrenyiment, sensació d'intestí o recte ple, necessitat constant de defecar, moviments intestinals amb dolor, dolor rectal, defecació dolorosa
- Nàusees, vòmits, piroisi, gasos, indigestió
- Augment de la freqüència urinària, urgència miccional, pressió sobre la bufeta, incontinència d'orina, necessitat d'orinar, però incapacitat de fer-ho, no buidar completament la bufeta, sentir-se plena després d'orinar.

Les dades d'un estudi prospectiu de casos i controls de dones visitades a l'atenció primària mostren que el 72% de les dones mostraven símptomes recurrents (34). La comparació dels casos de càncer d'ovari amb els controls mostren un OR de 7,4 (IC 95%, 3,8-14,2) per l'augment de perímetre abdominal; 3,6 (IC 95%, 1,8-7,0) per la inflor; 2,5 (IC 95%, 1,3-4,8) per la urgència urinària i 2,2 (IC 95%, 1,2-3,9) pel dolor pelvià (34). Tots ells tenen un valor predictiu positiu (VPP) molt baix. La distensió abdominal és el símptoma amb major VPP, però només es registra entre un 8% i un 38% de les pacients abans del diagnòstic (35). Les dones amb càncer d'ovari tenien més probabilitats de presentar diversos símptomes alhora (34) i en el període d'un mes experimentaven els símptomes repetidament (34). Ambdues circumstàncies augmenten el VPP dels símptomes (36).

Altres tipus de presentacions subagudes són els símptomes ginecològics com l'hemorràgia vaginal anòmala i, eventualment, flux vaginal serosanguinolent persistent i dolor en les relacions sexuals (disparèunia) (33).

Més rarament, el càncer d'ovari pot debutar com a una limfadenopatia inguinal o cervical palpable o com una síndrome paraneoplàsica (degeneració cerebel·losa, polineuritis, dermatomiositis, anèmia hemolítica, coagulació intravascular disseminada, acantosi o síndrome nefròtica) (33).

En resum, el càncer d'ovari té una signatura de presentació ampla amb presència variable de símptomes d'alarma i símptomes inespecífics de presentació que poden influir críticament en el temps de diagnòstic (35). La persistència o recurrència dels símptomes inespecífics, cal considerar-la com a sospitosa de càncer d'ovari.

Per últim, en alguns casos, el càncer d'ovari es descobreix incidentalment en el moment de la cirurgia, per exemple, una salpingooforectomia profilàctica o d'altra cirurgia ginecològica.

1.7. CATEGORITZACIÓ DE LES MASSES ANNEXIALS

El risc de malignitat d'una massa annexial es basa principalment en les característiques ecogràfiques en el context de la informació clínica rellevant del pacient (incloent-hi una història d'una síndrome hereditària de càncer d'ovari) (32). El major rendiment s'obté mitjançant un transductor endocavitari per via transvaginal. És important subratllar que no hi ha un sistema de classificació universalment acceptat per definir el risc de malignitat d'una massa annexial (32).

Els investigadors de l'estudi *International Ovarian Tumor Analysis* (IOTA), van desenvolupar i validar models predictius basats en sèries de dades multicèntriques, i van publicar les anomenades regles senzilles d'IOTA (37), les quals permeten a un examinador no expert classificar de manera fiable el 75-80% de les masses ovàriques (taula 7). Si compleixen un o més criteris de malignitat (M) en absència de criteris de benignitat (B), la massa es classifica com maligna. Si es compleixen un o més criteris B en absència de criteris M, la massa es classifica com benigna. Si es compleixen criteris

M i B, la massa no es pot classificar. Si no es compleix cap criteri, la massa no es pot classificar.

Taula 7. Deu regles senzilles per classificar una massa annexial com a benigna o maligna

	Malignitat (M)		Benignitat (B)
M1	Tumor sòlid irregular	B1	Unilocular
M2	Ascites	B2	Presència de component sòlid <7mm
M3	≥ 4 papil·les	B3	Presència de ombra acústica posterior
M4	Tumor sòlid multilobular >100 mm	B4	Tumor multilocular sòlid regular <100 mm de diàmetre màxim
M5	Abundant vascularització	B5	Sense vascularització

Font: Adaptat de Timmerman D, et al. Simple ultrasound-based rules for diagnosis of ovarian càncer (37).

Però en un 20% dels casos (38), per categoritzar les masses no concloents es requereix l'avaluació per part d'un ecografista expert o un altre mètode diagnòstic, com la RMN o la tomografia d'emissió de positrons-tomografia axial computada (PET TAC) (29, 32).

Actualment, fruit de la col·laboració entre investigadors nord americans i europeus, s'ha validat un nou model de predicció de risc de les masses ovàriques i annexials, *The Ovarian-Adnexal Reporting and Data System* (O-RADS). Aquest sistema fa servir un lèxic estandaritzat, incorpora totes les categories de risc d'IOTA i proposa recomanacions pel maneig de cada una d'elles (38). A les taules 8 i 9 es mostren les recomanacions del grup de treball O-RADS Ecografia, per valorar les diferents categories de risc.

Taula 8. Sistema d'informes i dades d'ovari-annex (O-RADS Ecografia) de les masses annexials i gestió del risc.

O-RADS	Categoria risc IOTA	Descripció lexicons		Maneig		
				Pre-menopausa	Post-menopausa	
0	Avaluació incompleta	No aplicable		Repetir estudi o estudi alternatiu (RM)		
1	Ovari normal	Quist fol·licular ≤ 3 cm Cos luti ≤ 3 cm		Cap	No aplicable	
2	Casi certament benigne. Risc malignitat <1%	Quist simple	≤ 3 cm	No aplicable	Cap	
			>3 cm fins a 5 cm	Cap	Seguiment en 1 any	
			>5 però <10 cm	Seguiment en 8-10 setmanes	Seguiment en 1 any	
		Lesions benignes clàssiques	(veure figura 9)			
		Quist unilobulat no simple (ecos interns o septes incomplets), amb marge intern suau	≤ 3 cm	Cap	Seguiment a 1 any per especialista ETV o RM	
>3 cm però <10 cm	Seguiment en 8-10 setmanes per especialista ETV		Especialista ETV o RM			
3	Risc de malignitat baix (1-<10%)	Quist unilobulat ≥ 10 cm (simple o no simple)		Especialista ETV o fer RM		
		Quist dermoide típic, endometrioma, quist hemorràgic ≥ 10 cm				
		Quist unilobulat, qualsevol mida, paret interior irregular de < 3 mm				
		Quist multilobular <10 cm, paret interior llisa, puntuació color=1-3				
		Tumor sòlid, qualsevol mida, PC = 1				
4	Risc de malignitat intermedi (10-<50%)	Quist multilobulat sense component sòlid	≥ 10 cm, paret interior llisa, puntuació color =1-3	Derivació a l'especialista en ETV o RM Maneig per ginecòleg amb consulta a gine-oncologia o, directament a gine-oncologia		
			Qualsevol mida, paret interior llisa, puntuació color =4			
			Qualsevol mida, paret interior i/o septes irregulars, qualsevol puntuació color			
		Quist unilobulat amb component sòlid	Qualsevol mida, 0-3 papil·les, qualsevol puntuació color			
		Quist multilobulat amb component sòlid	Qualsevol mida, puntuació color =1-2			
Quist sòlid	Llis, qualsevol mida, puntuació color =2-3					
5	Risc de malignitat alt (>50%)	Quist unilobulat, qualsevol mida, ≥ 4 papil·les, qualsevol puntuació color		Oncoginecologia		
		Quist multilobulat, component sòlid, qualsevol mida, puntuació color =3-4				
		Tumor sòlid regular, qualsevol mida, puntuació color =4				
		Tumor sòlid irregular, qualsevol mida, puntuació color =qualsevol				
		Presència d'ascites i/o nòduls peritoneals				

Font: Adaptat de Andreotti RF, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from American College of Radiology. Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee (38).

Taula 9. Sistema d'informes i dades d'ovari-annex (O-RADS Ecografia) per a lesions benignes clàssiques (O-RADS 2).

Descripció lexicons	Definició	Maneig Pre-menopausa	Maneig Post-menopausa
Quist hemorràgic típic	- Patró reticular: línies fines entrecruades que representen fibrina - Coàgul retràctil: component ecogènic avascular amb marge angulat, recte o còncau	≤5 cm Cap	Derivació a l'especialista en ETV o RM
		>5 però <10 cm Seguiment 8-10 setmanes Si persisteix o creix derivació a l'especialista en ETV o RM	Derivació a l'especialista en ETV o RM
Quist dermoide típic	Component hiperecogènic amb ombra acústica posterior - Línies i punts hiperecogènics - Esferes hiperecogèniques flotant o còncau	Amb un diagnòstic de confiança, opció inicial: seguiment en 8-12 setmanes - Si no s'extreu quirúrgicament, cal considerar un seguiment ecogràfic anual. - Especialista en ecografia o realitzar RM si hi ha augment de mida, canvi en la morfologia o un component vascular en desenvolupament	- Especialista en ecografia o realitzar RM - Amb un diagnòstic de confiança, si no s'extreu quirúrgicament, cal considerar un seguiment ecogràfic anual. - RM si hi ha augment de mida, canvi en la morfologia o un component vascular en desenvolupament
Endometrioma típic < 10 cm	Vidre esmerilat / ecos tènues		
Quist simple paraovàric	Quist simple separat de l'ovari que es desplaça independentment d'aquest en comprimir amb el transductor	Cap Si no és simple, manejar segons els criteris ovàrics	Estudi de seguiment únic opcional en 1 any
Quist d'inclusió peritoneal típic	Segueix el contorn dels òrgans pèlvics adjacents o del peritoneu, no exerceix efecte de massa i normalment conté envans. L'ovari és al marge o suspès dins la lesió.	Consulta amb ginecòleg	Consulta amb ginecòleg
Hidrosalpinx típic	Tabicació incompleta - Forma tubular - Plecs: projeccions curtes de la paret interna d'una estructura tubular distesa per líquid	Consulta amb ginecòleg	Consulta amb ginecòleg

Font: Adaptat de Andreotti RF, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from American College of Radiology Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee (38).

La tomografia computeritzada (TC) abdomino-pelviana, tot i no ser considerada la prova inicial per a l'avaluació de masses annexials (32), quan hi ha signes i símptomes de malaltia avançada, possiblement serà la primera prova d'imatge, ja que és útil per a descartar altres patologies que comparteixen els mateixos símptomes. L'examen toraco-abdominal pot revelar presència d'ascites, vessament pleural, implants de carcinomatosi peritoneal, ganglis patològics pelvians o retroperitoneals i malaltia metastàtica. També es pot fer servir, la RMN o el PET TAC, per l'estadificació no invasiva de pacients amb sospita de càncer d'ovari per confirmar criteris de malignitat o criteris d'irresecabilitat abans de l'avaluació quirúrgica (32). Ocasionalment, es pot realitzar una cistoscòpia per valorar si hi ha infiltració a la bufeta i colonoscòpia per valorar si hi ha infiltració al recte.

La utilitat dels biomarcadors sèrics en l'avaluació del risc de malignitat de les masses annexials és limitada (32). El CA 125 és una glicoproteïna de l'epiteli cel·lular i mülleriana,

que s'eleva en el 90% dels carcinomes ovàrics invasors en estadi avançat, però només en el 50% dels estadis primerencs i també pot estar augmentada en altres tumors i malalties benignes (taula 10). És el marcador tumoral més utilitzat en dones postmenopàusiques. En el entorn de les consultes de ginecologia, valors >35 UI / ml tenen una sensibilitat del 78% i una especificitat del 78% per al diagnòstic de càncer d'ovari (39). En les dones premenopàusiques, la sensibilitat i especificitat del CA 125 és menor (39). La menstruació o l'embaràs poden incrementar els nivells de CA 125 fins a 100 U/ml. A més, en aquest grup són més freqüents els tumors no epitelials, i s'elevan altres marcadors tumorals (inhibina, gonadotropina coriònica humana beta, alfafetoproteïna, lactato deshidrogenasa, antigen carcinoembrionari i carbohidrat antigen 19.9).

Taula 10. Elevació del marcador CA 125. Diagnòstic diferencial.

<p>Càncers ginecològics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Càncer d'endometri • Càncer d'ovari, trompes de Fal·lopi i peritoneu primari • Càncer endocervical 	<p>Condicions ginecològiques benignes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endometriosi • Adenomiosi • Embaràs normal • Embaràs ectòpic • Malaltia inflamatòria pelviana • Menstruació • Quists d'ovari funcionals • Hiperestimulació ovàrica • Leiomioma uteri • Síndrome de Meig • Tumors benignes d'ovari 	<p>Condicions no ginecològiques</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ascites • Abscés apendicular • Cirrosis i altres malalties hepàtiques • Colitis • Fibrosis quística • Diverticulitis • Insuficiència cardíaca • Infart de miocardi • Miocardiopatia • Pancreatitis • Malaltia pericàrdica • Pneumònia • Embolisme pulmonar • Cirurgia recent • Insuficiència renal • Sarcoidosis • Lupus eritematós sistèmic • Tuberculosis peritoneal • Infecció urinària
<p>Càncers no ginecològics</p> <ul style="list-style-type: none"> • Càncer de mama • Càncer de colon • Càncer de pàncreas • Càncer hepàtic • Càncer de bufeta biliar • Càncer de pulmó • Càncers hematològics 		

Font: Adaptat de Muto MG. Management of an adnexal mass (32).

El biomarcador *Human Epididymis Protein 4* (HE 4) s'expressa en l'aparell genital femení i també en l'epiteli respiratori, els túbuls renals distals, la mucosa del còlon, i els carcinomes ovàrics, però no en l'ovari normal. L'HE 4 té una sensibilitat similar al CA 125, però amb major especificitat, encara que també pot estar elevat en la insuficiència renal i, en menor grau, en els carcinomes endometrials, mamaris, pulmonars i gastrointestinals (39).

La combinació d'ambdós marcadors CA 125 i HE 4, augmenta la sensibilitat per a la determinació del risc de malignitat d'una massa pelviana.

S'han desenvolupat diversos models de predicció per calcular el risc de malignitat davant d'una troballa incidental d'una massa annexial. El RMI (*Risk of Malignancy Index*), l'ADNEX (*Assessment of Different NEoplasias in the adneXa*) els quals incorporen

variables com l'edat, la situació en relació a la menopausa i nivells sèrics de diferents biomarcadors (39). L'algoritme ROMA (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) permet calcular el risc de malignitat, a partir dels valors de CA 125, HE 4 i estat reproductiu de la dona (pre o postmenopàusica). Valors ROMA >13,1% en dones premenopàusiques i > 27,7% en dones menopàusiques indiquen alt risc de carcinoma epitelial ovàric (el punt de tall pot variar en funció dels valors sèrics utilitzats pels diferents laboratoris) i, per tant, candidates a ser derivades a un especialista ginecòleg-oncòleg per a la confirmació anatomopatològica (39).

1.8. MANEIG DIAGNÒSTIC DE LES DONES AMB CÀNCER D'OVARI SIMPTOMÀTIC A L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

Com hem vist el càncer d'ovari té una signatura o perfil de presentació ampli amb una presència variable de símptomes d'alarma (35). L'ascites i la massa pelviana tenen un VPP elevat, la seva presència no genera dubtes sobre la necessitat d'investigació urgent. Contràriament, la hemorràgia vaginal, el dolor abdominal, els símptomes urinaris, els símptomes gastrointestinals alts i baixos i els símptomes sistèmics, a l'atenció primària tenen VPP baixos (35).

La baixa prevalença del càncer d'ovari en les consultes d'atenció primària, la simptomatologia inespecífica amb absència de signes d'alarma en les presentacions i la inexistència d'un únic biomarcador, el nivell del qual varia en funció de l'estat reproductiu, fa que la sospita i el reconeixement precoç d'una potencial malignitat sigui un repte per als metges de família.

Les dones, sobretot les majors de 50 anys, que consulten per símptomes inespecífics abdominopelvians recurrents o persistents, sense cap causa aparent, han de ser avaluades mitjançant anamnesi, que inclogui antecedents personals i familiar, exploració física, examen pelvià, proves d'imatge i marcadors tumorals. Tot i això, actualment, no hi ha consens sobre la prova o la seqüència de proves més adequades per seleccionar a les pacients candidates a ser investigades a nivell especialitzat.

Algunes guies recomanen un examen pelvià o ginecològic, amb espècul i examen bimanual o digital. No obstant això, menys de la meitat de les masses annexiales es

detecten en l'examen bimanual. Tampoc es disposa d'estudis que avaluin la competència del metge de família per fer exàmens pelvians per la detecció del càncer ginecològic (40).

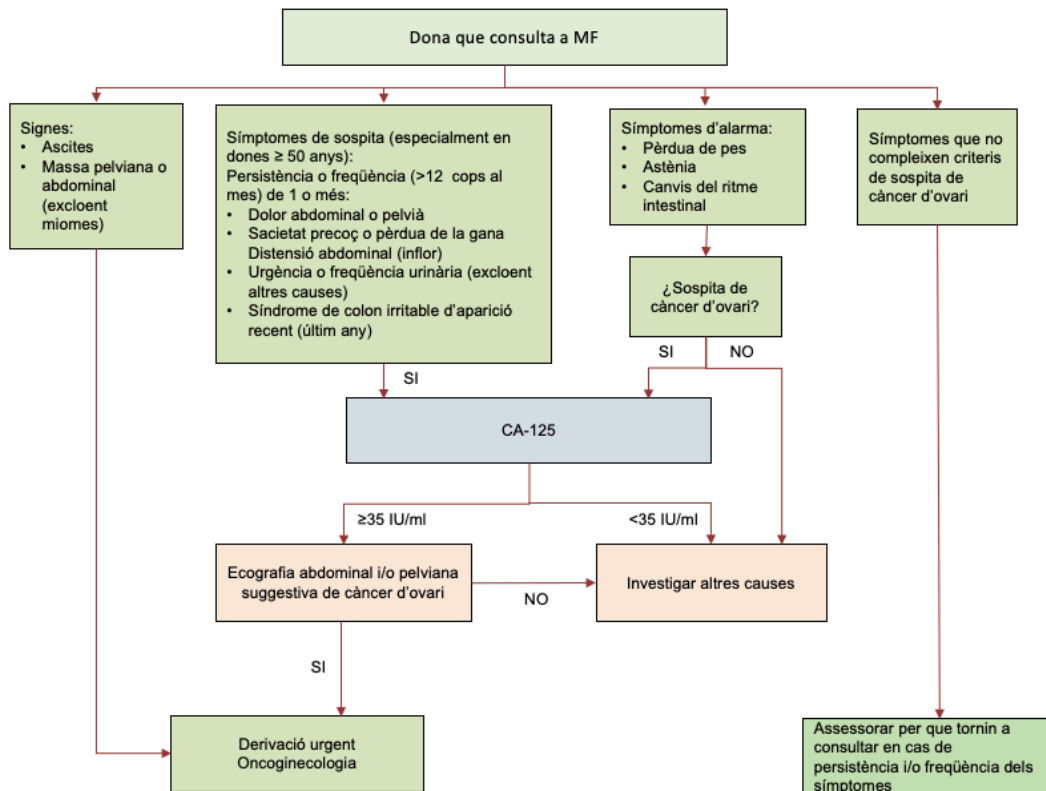
La majoria de les guies recomanen la determinació del CA 125 i/o l'ETV en les investigacions inicials de les dones amb sospita de càncer d'ovari. Tanmateix, les guies no són coincidents en quant als biomarcadors, modalitats d'imatge i algorismes de risc recomanats, ni tampoc amb la seva seqüència de realització. El CA 125 i l'ETV difereixen en la seva precisió diagnòstica i l'ordre en que es realitzen aquestes proves pot tenir implicacions importants per a la detecció del càncer d'ovari (40). Aquesta variació pot deure's en part a diferències en el finançament i els recursos disponibles dins els diferents sistemes de salut.

Comparativament amb l'ecografia, la determinació del CA 125 és àmpliament accessible i relativament barata, però el seu rendiment a l'atenció primària no es considera òptima. Un recent estudi realitzat a atenció primària mostra que valors de CA 125 ≥ 35 U/ml en dones majors de 50 anys tenen un VPP del 10,1% (IC del 95% 9,1-11,2), VPN del 99,8% (IC del 95% 99,7-99,8), una sensibilitat del 77,0% (IC del 95%, 72,8-80,8) i una especificitat del 93,8% (IC del 95% 93,6-94,0) per al càncer d'ovari (41). Tanmateix, hi ha una proporció significativa de dones amb nivells de CA 125 per sota del punt de tall recomanat que presenten un ETV anormal (42) i aquestes dones triguen el doble de temps a ser diagnosticades de càncer d'ovari en comparació amb les dones amb nivells de CA 125 ≥ 35 U/ml (42). Per altra banda, tampoc hi ha estudis amplis que hagin avaluat l'ETV per a la detecció del càncer d'ovari a l'atenció primària, per la qual cosa es desconeix el seu rendiment diagnòstic en aquest entorn (42), a més de les actuals limitacions d'accés a la prova.

Més recentment en un estudi observacional prospectiu, s'ha avaluat la validesa diagnòstica del marcador l'HE 4 sol i en combinació amb CA 125 per la detecció de càncer d'ovari en dones simptomàtiques que assisteixen a l'atenció primària. Els resultats suggereixen que l'algoritme ROMA va millorar la precisió diagnòstica del càncer d'ovari en general. A més, aporta un benefici adicional en les dones menors de 50 anys, en les quals el diagnòstic és difícil a causa de la baixa incidència i poca precisió diagnòstica del CA 125 sol. No obstant això, caldria validar aquest resultat en un cohort més gran (43).

La guia de *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) del Regne Unit de 2013, actualitzada l'any 2021 (44) recomana en el context de l'atenció primària, en dones majors de 50 anys amb símptomes de sospita persistents o freqüents, la determinació de CA 125 en sèrum i en cas de nivells ≥ 35 UI / L, recomana fer una ETV. A la figura 8 es mostra l'algoritme diagnòstic de càncer epitelial d'ovari, trompa i peritoneu per a les dones postmenopàusiques proposat per la NICE, adaptat des de l'any 2014, pel grup de càncer de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC) (45).

Figura 8. Algoritme diagnòstic del càncer epitelial d'ovari, trompa i peritoneu a l'atenció primària. CAMFIC, 2014

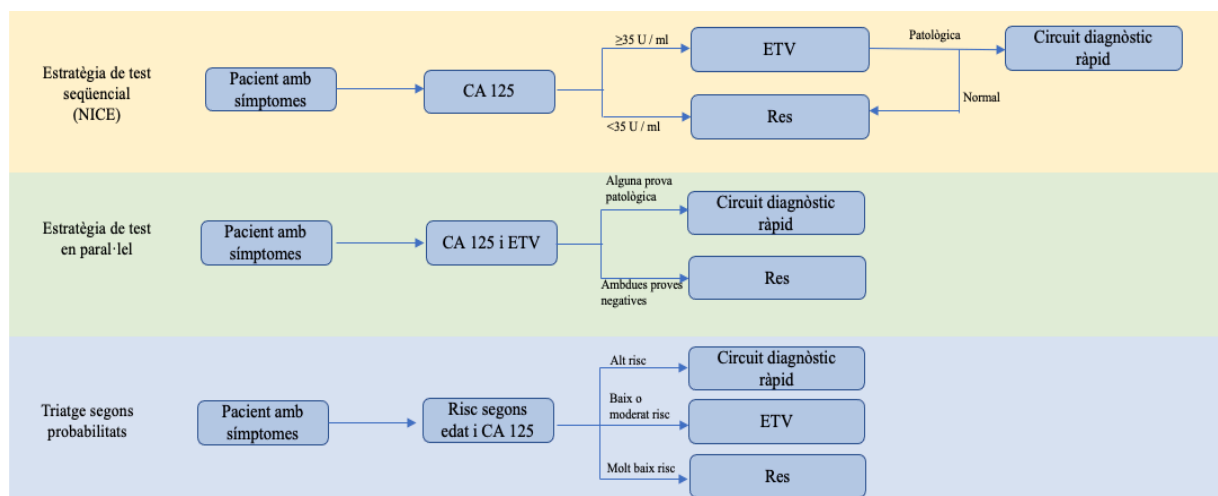


Font: Adaptat de National Institute for Health and Clinical Excellence: Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian càncer (44, 45).

La guia del *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) (46), en canvi, davant d'una sospita de càncer d'ovari en la consulta d'atenció primària, proposa sol·licitar simultàniament el CA 125 i l'ETV (estratègia de test en paral·lel) i fer la derivació a l'especialista quan qualsevol de les dues proves sigui positiva.

Actualment a partir de diferents estudis, *Refining Ovarian Cancer Test accuracy Scores* (ROCKETS), Birmingham, Regne Unit (47), l'estudi *Ovarian Cancer Early (DOVE) Study* de Montreal (48) i l'*United Kingdom Clinical Practice Research Datalink with a CA 125 test* (49) s'estan desenvolupant models per estimar la probabilitat de càncer d'ovari en funció de l'edat de la dona i el nivell de CA 125. Els resultats d'aquest estudis haurien d'ajudar a prendre decisions i fer recomanacions sobre la necessitat d'una investigació addicional o una derivació urgent a un especialista basades en la probabilitat de càncer en lloc d'un únic tall de CA 125. A la figura 9 es comparen les estratègies de proves seqüencials NICE, proves paral·leles i estratègies de triatge individuals basades en el risc. Assegurar que s'està fent servir les millors proves disponibles de la millor manera possible i que les proves siguin fàcilment accessibles a l'atenció primària té un paper central per impulsar la detecció precoç del càncer d'ovari (42).

Figura 9. Estratègies de proves diagnòstiques per la detecció del càncer d'ovari a l'atenció primària.



Font: Adaptat de Funston G, et al. Detecting ovarian cancer in primary care: can we do better? (42).

1. 9. DIAGNÒSTIC DE CONFIRMACIÓ, ESTADIATGE I TRACTAMENT

El diagnòstic de malignitat és anatomopatològic. Malgrat l'existència de subtipus histològics, amb perfils moleculars, pronòstic i resposta a tractaments sistèmics diferenciats, cal arribar a un diagnòstic anatomopatològic mitjançant un procés comú.

El càncer epitelial d'ovari, trompes de Fal·lopi i peritoneu primari és una patologia de gran complexitat que requereix, per la seva confirmació diagnòstica, estadiatge i tractament, equips multidisciplinaris altament especialitzats. Actualment, diverses institucions han consensuat estratègies i recomanacions diagnòstiques, de tractament i seguiment i han establert estàndards i indicacions de qualitat. Les decisions es prenen en el comitè de tumors o en les unitats funcionals formades per equips interdisciplinaris (oncoginecòleg, anatomopatòleg, oncòleg, radiòlegs, gestora de casos), amb l'objectiu de consensuar i coordinar les decisions sobre el diagnòstic i tractament inicial, implicar la pacient i els familiars en el procés i garantir un interval de temps apropiat.

El tractament de les dones amb càncer d'ovari combina cirurgia i quimioteràpia, a la qual, recentment, s'han afegit noves opcions, com les teràpies dirigides o biològiques.

La cirurgia és el tractament primordial del càncer d'ovari i permet determinar l'estadi per mitjà del diagnòstic d'extensió. És necessària una cirurgia reglada per una correcta estadificació postquirúrgica (pTNM) i la citoreducció requereix ginecòlegs qualificats i especialitzats en cirurgia oncològica. L'abordatge diagnòstic-terapèutic es pot fer per laparotomia (únic acte quirúrgic) o per laparoscòpia (diferit, cirurgia mínimament invasiva) (50). Tot i que es prefereix la laparotomia oberta a la cirurgia per laparoscòpia, els beneficis de la cirurgia laparoscòpica assistida per robot mostren millors resultats de supervivència que laparoscòpia tradicional (50).

Quan es realitza per laparotomia és necessari disposar d'un servei d'anatomia patològica que pugui realitzar biòpsies intraoperatòries i en pocs minuts fer l'estudi microscòpic i confirmar un diagnòstic ràpid i de qualitat que ha de permetre al cirurgià prendre decisions sobre l'abast de la intervenció que està duent a terme. La intervenció inclou l'exploració intraoperatòria completa de la cavitat abdominal i pelviana (amb recollida de mostres de rentats peritoneals o en cas d'ascites, de líquid ascític) i permet l'estudi d'extensió tumoral (local, regional, a distància) per l'estadificació del càncer.

La laparoscòpia exploratòria, permet informar la pacient i programar la tècnica d'estadificació o de citoreducció més adequada. Tot i que el diagnòstic histològic diferit és totalment acceptable (51), és preferible fer les biòpsies intraoperatòriament, confirmar la malignitat i dur a terme la citoreducció òptima en un acte quirúrgic únic i a la brevetat més gran possible. Tan si l'abordatge és per laparotomia o per laparoscòpia, sempre s'ha

de tenir cura de no trencar la tumoració i/o la seva càpsula, la qual cosa significaria un estadiatge més avançat amb implicacions pronòstiques.

La citoreducció primària inclou l'extirpació del tumor primari i l'eliminació de forma completa de tots els implants tumorals que s'hagin disseminat arreu de la cavitat abdominal i que siguin macroscòpicament visibles (<1 cm) (52). La cirurgia citoreductora també pot requerir l'extirpació d'una part del còlon, intestí prim i bufeta urinària, així com part de l'estómac, fetge, i / o pàncrees i també l'extirpació de la melsa i la vesícula biliar. El volum de malaltia residual que queda després de la cirurgia citoreductora es correlaciona inversament amb la supervivència. Per tant, l'objectiu de la cirurgia és eliminar tota malaltia macroscòpica (és a dir, citoreducció completa). La citoreducció òptima (malaltia residual ≤ 1 cm de diàmetre màxim del tumor) és una opció raonable si no és possible la citoreducció completa.

En aquelles dones en edat fèrtil amb tumors en estadis inicials unilaterals i desig genèsic, es pot intentar preservar la funció reproductora i / o hormonal de la pacient (cirurgia conservadora de la fertilitat).

La quimioteràpia és el principal tractament sistèmic del càncer d'ovari i té efecte sinèrgic amb la cirurgia. En estadis precoços, especialment IC o II d'alt grau i de cèl·lules clares (qualsevol grau), es beneficiaran de quimioteràpia després de la cirurgia. En estadis avançats, la quimioteràpia retarda les recaigudes i impacta positivament en la supervivència (53). La quimioteràpia primària (primera línia) amb fàrmacs citotòxics està indicada en tots els estadis avançats: paclitaxel en combinació amb cisplatí, via intravenosa, habitualment 4-6 cicles successius, cada 3-4 setmanes. Es recomana iniciar la quimioteràpia en les primeres 6 setmanes després de la cirurgia. Alguns estudis han demostrat que el càncer d'ovari estadi III amb citoreducció òptima, obté millors resultats de supervivència amb la quimioteràpia intraperitoneal (major concentració del fàrmac directament en la cavitat abdominal) comparat amb la quimioteràpia endovenosa, però els efectes secundaris també poden ser més importants i obliguen a suspendre el tractament abans de finalitzar el nombre de cicles previstos (54). La toxicitat de la quimioteràpia pot manifestar-se mitjançant efectes adversos que poden aparèixer de manera immediata després de la seva administració o mesos després d'haver rebut el tractament (toxicitat retardada). Destaquen com a efectes secundaris reversibles les citopènies per mielosupressió, neuropatia perifèrica, miàlgies, astènia, alteracions

gastrointestinals (nàusees, vòmits i diarrea), elevació de transaminases hepàtiques o alopecia.

L'hormonoteràpia és una opció terapèutica de primera línia en el carcinoma serós de baix grau i en el endometrioides. Els de cèl·lules clares s'associen a respostes més pobres a la quimioteràpia basada en platí en comparació amb el carcinoma serós de baix grau (53). La radiació és una opció en els carcinomes cèl·lules clares.

Per a aquelles pacients que no són candidates a una citoreducció òptima, caldria plantejar una quimioteràpia neoadjuvant i després de 3-4 cicles (més de 4 cicles té un impacte negatiu en la supervivència), realitzar cirurgia d'interval (52). Quan la malaltia està molt avançada, i/o les possibilitats d'èxit són escasses, la cirurgia intenta millorar la qualitat de vida de les pacients i reduir les molèsties dels signes i símptomes clíniques (cirurgia paliativa).

El càncer d'ovari presenta un alt risc de recurrència per la qual cosa requereix tractament de manteniment després de la primera línia. Entre les opcions de tractament de manteniment hi ha el bevacizumab i els inhibidors dels PARP com l'olaparib, niraparib i rucaparib (54). Les opcions s'individualitzen en funció de la situació de la malaltia i de la presència de mutacions en els gens BRCA1 i BRCA2.

El bevacizumab pertany al grup de fàrmacs coneguts com a anticossos monoclonals (teràpies dirigides) que actuen contra el factor de creixement endotelial vascular (VEGF), reduint l'angiogènesi tumoral i així impedit la seva nutrició i extensió del tumor. El bevacizumab s'administra via intravenosa cada 2 a 3 setmanes. Entre els possibles efectes secundaris destaquen: cansament, neutropènia, mal de cap, hipertensió arterial, proteïnúria, risc d'hemorràgies, perforacions gastrointestinals, retard en la curació de ferides i formació d'adhesions i fístules.

El PARP és un enzim reparador del dany en l'ADN. En presència de gens BRCA mutats, el PARP no és capaç de reparar l'ADN i condueix a la mort cel·lular. En les cèl·lules tumorals, els inhibidors del PARP contribueixen que no es repari l'ADN i impedeixen que les cèl·lules tumorals es reproduïxin o continuïn vives. És un tractament que s'administra diàriament per via oral. Entre els seus efectes adversos destaca l'anèmia i la fatiga.

Les mutacions en BRCA 1 i BRCA 2 i la sensibilitat prèvia a platins prediuen robustament la resposta a inhibidors PARP, però també la identificació de deficiències en la recombinació homòloga indica una alta probabilitat que el càncer d'ovari sigui sensible al platí i als inhibidors del PARP (55).

La immunoteràpia en pacients amb càncer d'ovari no seleccionades ha tingut un èxit modest, amb taxes de resposta global només del 15%.

1.10. FACTORS ASSISTENCIALS PREHOSPITALARIS AMB IMPACTE POTENCIAL EN LA SUPERVIVÈNCIA DE LES DONES AMB CÀNCER D'OVARI A CATALUNYA

Els factors amb major impacte en la supervivència de les persones amb càncer són l'edat, l'estat de salut previ, la histologia, l'estadi en el moment del diagnòstic i l'efectivitat dels procediments terapèutics. Tanmateix, la supervivència també ve determinada per l'accessibilitat i la qualitat dels serveis sanitaris en la gestió dels pacients (8) i s'associa al nivell de desenvolupament dels països, i al model sanitari de cada país (56).

A continuació s'analitzen diferents elements en relació amb el procés assistencial prehospitalari, tots ells estretament interrelacionats, i que potencialment poden influir en la supervivència de les dones amb càncer d'ovari.

MODEL SANITARI

Els avantatges, en termes de cost eficiència i equitat, dels models sanitaris amb una atenció primària que exerceix el control d'accés ("gatekeeper") són reconegudes en tot el món (57, 58). Tot i això, fa més d'una dècada, les dades de l'EUROCORE 4, van sorprendre amb resultats que suggerien que l'estadi en el moment del diagnòstic i les taxes de supervivència per pacients amb diferents tipus de càncer eren pitjors en països amb models sanitaris amb control d'accés, com Dinamarca i Regne Unit, en comparació amb altres països europeus amb despeses de salut similars (52) però, on l'accés als especialistes de l'atenció secundària era directe.

En els models amb gatekeeper, les persones amb càncer solen consultar per primera vegada els seus símptomes al metge d'atenció primària. Segons una enquesta realitzada al Regne Unit, el 80% dels pacients diagnosticats de càncer, havien consultat prèviament

als seus metges d'atenció primària una o dues vegades, abans de ser derivats a l'atenció secundària i el 20% restant va necessitar tres o més consultes (59). En general, el temps transcorregut, des de la primera consulta fins al diagnòstic de càncer, en el model gatekeeper és més prolongat que en altres models. Però la investigació de tots els símptomes que es consulten a l'atenció primària, sense tenir en compte els possibles riscos derivats de les proves diagnòstiques i derivacions, a més de sobrecarregar el sistema sanitari, sotmet als pacients a preocupacions i investigacions innecessàries. Contràriament, l'adopció d'un llindar de risc massa alt comporta casos perduts i diagnòstic tardà (60). En aquest sentit, a Anglaterra es va prendre la iniciativa de fer servir un llindar de risc basat en el VPP dels símptomes o signes. Tenint en compte els costos econòmics i clínics, la NICE va optar per establir un llindar del 3% a partir del qual està indicat iniciar investigacions i/o derivacions (44).

Així i tot, considerar que el risc de patir una malaltia greu és baix o que les investigacions preliminars siguin negatives, pot comportar per alguns malalts amb càncer que el procés diagnòstic esdevingui excessivament lent, amb llargues llistes d'espera per a la valoració per especialistes de l'atenció secundària o per a proves complementàries adequades pel diagnòstic. El temps d'espera pot fer que els metges de família es mostrin reticents a derivar pacients i que exerceixin, una actitud "d'esperar i veure" inadequada (52).

Altrament, hi ha estudis mostren que els metges d'atenció primària poden proporcionar un diagnòstic de càncer oportú quan es donen les condicions adequades (52).

El Servei Català de la Salut és un model sanitari públic i universal on l'atenció primària es caracteritza per un accés directe dels usuaris i per la canalització i la resolució d'una àmplia varietat de motius de consulta, problemes de salut i necessitats mal definides. S'estima que en un any, el 85% de la població contacta alguna vegada amb el metge d'atenció primària. L'accés a l'atenció secundària és mitjançant la derivació del metge de família. No obstant això, els usuaris poden presentar-se directament al servei d'urgències i les dones, a més, poden accedir directament als centres d'Atenció a la Salut Sexual i Reproductiva (ASSIR).

El Programa ASSIR dona suport a l'atenció primària de salut a través d'unitats de suport i està a la vegada vinculat a l'atenció secundària (61). A Catalunya l'ASSIR van començar a funcionar l'any 1994. L'any 2007 el Departament de Salut, va elaborar el Pla Estratègic

d'Ordenació Materno-Infantil i de l'Atenció a la Salut afectiva Sexual i Reproductiva amb una Cartera de Serveis actualitzada on es van definir les activitats assistencials, informatives i educatives per cada línia de servei. Els ASSIR es troben ubicats habitualment dins els mateixos centres d'atenció primària i en alguns casos estan integrats en els serveis de ginecologia dels hospitals comarcals. Donen resposta a les necessitats de salut de les persones i la comunitat en l'àmbit de la sexualitat i reproducció, tant en aspectes de promoció i prevenció com en el de diagnòstic, tractament i seguiment de les malalties, ginecològiques, inclòs el càncer (61). Els ASSIR estan formats per equips de professionals d'infermeria i ginecologia, tècnics de cures auxiliars d'infermeria, professionals en psicologia i d'atenció a la ciutadania. Actualment, hi ha 42 Unitats del Programa ASSIR que donen atenció a través de 376 punts de la xarxa d'atenció primària a tota Catalunya (61).

Una bona proporció de dones amb càncer d'ovari, que debuten de forma subaguda amb símptomes inespecífics abdominopelvians o ginecològics lleus (hemorràgia vaginal, dispareúnia, flux vaginal, etc.) són inicialment avaluades ambulatoriament a la consulta d'un metge general o d'un ginecòleg de l'ASSIR o de l'entorn privat.

S'estima que un 35% de la població catalana té una assegurança mèdica privada a més de ser beneficiàries de l'Institut Nacional de la Seguretat Social.

PERFILS DE PRESENTACIÓ

La majoria dels pacients amb càncer són diagnosticats després d'una presentació simptomàtica. La naturalesa dels símptomes de presentació pot influir críticament en el temps fins al diagnòstic, tan pel que fa al temps transcorregut des de l'inici dels canvis corporals fins a la primera consulta a un professional (retard del pacient) com al temps des de la primera consulta fins al diagnòstic (retard del sistema). La dificultat diagnòstica d'un pacient amb càncer està estretament lligada al seu perfil o signatura de presentació (35).

El càncer d'ovari pertany a una categoria de càncer amb signatura de presentació àmplia i amb valors predictius variables, dels quals només uns pocs, l'ascites i la massa pelviana, són símptomes d'alarma altament predictius. El perfil de presentació determinarà també el punt d'inici de la ruta diagnòstica: metge de família, ASSIR o emergències, la qual cosa pot condicionar la duració de l'interval diagnòstic.

INTERVAL DIAGNÒSTIC DE L'ATENCIÓ PRIMÀRIA

El temps d'espera des de la primera presentació de símptomes a l'atenció primària fins al diagnòstic de càncer és una preocupació important per als pacients, els professionals de la salut i el sistema sanitari. És raonable suposar que els esforços per accelerar el diagnòstic del càncer simptomàtic tinguin beneficis en termes de supervivència, estadis més precoços i millora de la qualitat de vida dels pacients (63-65). L'interval diagnòstic és un indicador de referència per a l'avaluació de la qualitat de l'atenció del càncer. Òbviament, la satisfacció dels pacients està estretament vinculada a què aquests intervals siguin mínims (66).

La *International Cancer Benchmarking Partnership* (ICBP), projecte de recerca col.laboratiu de 12 jurisdiccions de 6 països: Austràlia (Nova Gal·les del Sud, Victòria), Canadà (Alberta, Colúmbia Britànica, Manitoba, Ontario), Dinamarca, Noruega, Suècia i el Regne Unit (Anglaterra, Irlanda del Nord, Gal·les), té per objectiu explorar les diferències en la supervivència del càncer entre països amb riquesa comparable, accés a l'atenció sanitària universal i registre de càncer d'alta qualitat. El mòdul 4 (ICBP-M4) es va dissenyar per comparar els intervals diagnòstics, analitzar l'associació d'aquests intervals amb relació a la ruta diagnòstica, i l'associació dels intervals amb els resultats del càncer de mama, colorectal, pulmó i ovari (66).

Dins del projecte ICBP-M4, un estudi observacional va investigar la relació entre l'estadi diagnòstic i l'interval d'atenció primària (des de la presentació fins la derivació) i l'interval d'atenció secundària (des de la derivació fins el diagnòstic). Els resultats mostren una associació estadísticament significativa entre la durada de l'interval i l'estadi del càncer per als quatre tipus de tumors. Les tendències observades en forma de “U” només es van referir al component de l'interval diagnòstic atribuïble a l'atenció secundària. Les tendències del component d'atenció primària van ser planes. L'estudi dona suport als esforços per accelerar el diagnòstic dels pacients amb càncer simptomàtic (68).

RUTES DIAGNÒSTIQUES

La ruta diagnòstica es defineix com la seqüència d'interaccions entre el pacient i el sistema assistencial i que condueix a un diagnòstic de càncer.

El projecte ICBP-M4 defineix 6 rutes diagnòstiques: 1) símptomes o canvis corporals que requereixen una consulta a un metge; 2) símptomes o canvis corporals que provoquen una visita a un servei d'emergència; 3) combinacions de 1) i 2); 4) diagnòstic incidental en el curs d'una investigació o tractament d'un altre problema; 5) participació en un programa de cribratge poblacional; 6) altres rutes (67). Per alguns estudis, la supervivència relativa a 1 any de la ruta d'emergències és significativament menor en comparació amb els diagnosticats per qualsevol via electiva, en qualsevol mena de càncer (69), fins i tot després d'ajustar per edat i estadi diagnòstic (70,71).

Els resultats d'un subestudi en dones amb càncer d'ovari mostren que el 10% de les dones van ser diagnosticades de forma incidental i que la ruta predominant és la iniciada per la visita al metge d'atenció primària (70% de les pacients). La proporció de pacients diagnosticades a través d'emergències així com la proporció de pacients derivades amb urgència des de l'atenció primària, varia àmpliament en funció de la presència d'un circuit de diagnòstic ràpid (CDR) (72).

CIRCUITS DE DIAGNÒSTIC RÀPID

Per altra banda, entre els anys 2000 i 2015, diversos països europeus, inclosos Dinamarca i Regne Unit, van introduir els CDR amb l'objectiu de reduir el temps des de la primera consulta fins al diagnòstic i l'inici del tractament, i millorar la supervivència del pacient amb càncer.

Tot i que no hi ha assajos clínics que hagin estudiat els beneficis del diagnòstic ràpid del càncer simptomàtic en termes de millora de la supervivència, si existeixen algunes evidències d'estudis observacionals. En un estudi de cohorts danès que compara la supervivència de diferents càncers abans i després de la implementació dels CDR, s'observa una millora estadísticament significativa de la supervivència relativa a 3 anys en el càncer ginecològic, que passa del 58,3% (48,7-66,8) al 75,2% (68,2-80,8), sent més elevada en el grup de dones derivades a través del CDR situant-se en el 84,4% (70,8-92,0). Els autors atribueixen la millora de la supervivència per sobre de l'esperada per la detecció en estadis més precoços, al biaix d'avançament del diagnòstic i el biaix de selecció, a més d'altres factors com ara la centralització del tractament en hospitals de referència (63).

Molts sistemes sanitaris han desenvolupat recomanacions sobre intervals diagnòstics "acceptables". Les directrius del NICE l'any 2000 a Anglaterra i Gal·les indiquen que els pacients amb sospita de càncer s'han d'avaluar dins de les dues setmanes posteriors a la derivació des de l'atenció primària (en anglès, *Two Week Wait-TWW*). En altres llocs s'han adoptat indicadors de referència similars, per exemple les directrius de referència del càncer escoceses (46), les vies d'atenció òptima de Victoria (73) i les vies de pacients amb càncer a Escandinàvia (74,75).

En el nostre país, de manera similar a altres països europeus, les comunitats autònomes han posat en marxa diferents CDR des de l'atenció primària a l'hospital de referència, per als tumors més freqüents basant-se en la presència de símptomes o signes amb un elevat VPP. A Catalunya estan en funcionament els CDR per càncer de mama, còlon i recte, pulmó, pròstata i bufeta urinària. Tot i la complexitat d'avaluar l'impacte dels CDR en el pronòstic, tots ells han estat valorats positivament mitjançant una combinació de mètodes qualitatiu i/o quantitatiu (76).

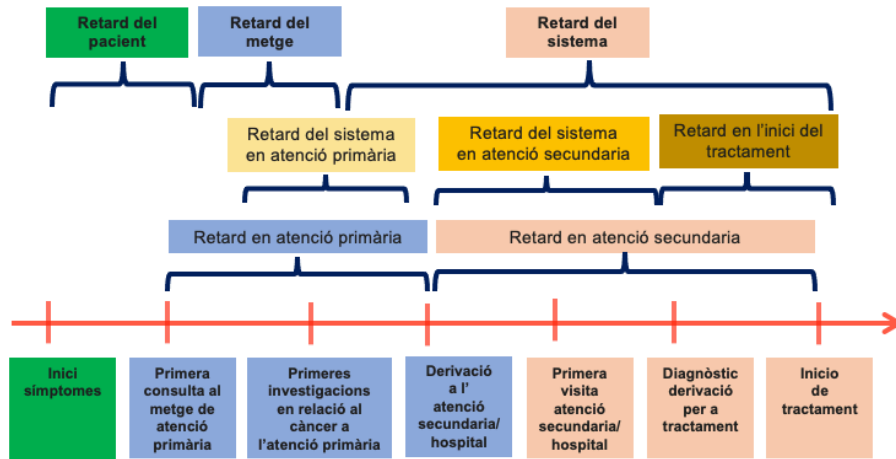
Tanmateix el repte consisteix a diagnosticar pacients amb símptomes significatius però no òrgan específic. Recentment, a Dinamarca i al Regne Unit, s'han implementat circuits d'accés ràpid a experts especialitzats en investigació i en noves estratègies diagnòstiques, mitjançant unitats de diagnòstic multidisciplinari (77,78). Actualment en el nostre àmbit no existeix un CDR específic per a dones amb sospita de càncer d'ovari ni tampoc unitats de diagnòstic multidisciplinaris per a pacients amb símptomes inespecífics però preocupants.

1.11. MODELS TEÒRICS PER L'AVALUACIÓ DEL RETARD DIAGNÒSTIC DEL CÀNCER SIMPTOMÀTIC

S'han desenvolupat diversos models teòrics per descriure els esdeveniments i processos que fonamenten la ruta i l'interval diagnòstic de càncer simptomàtic. Un dels primers models es va desenvolupar a Dinamarca per fer front als resultats de baixa supervivència del estudi EURO CARE (similar a la del Regne Unit) en comparació a d'altres països europeus. L'objectiu del model danès de Olesen era entendre on es produïen els retards diagnòstics, categoritzar les diferents fases del retard diagnòstic i quantificar-les (79). El

model defineix 3 períodes de retard, el retard del pacient, el retard del metge de capçalera i el retard del sistema sanitari (figura 10).

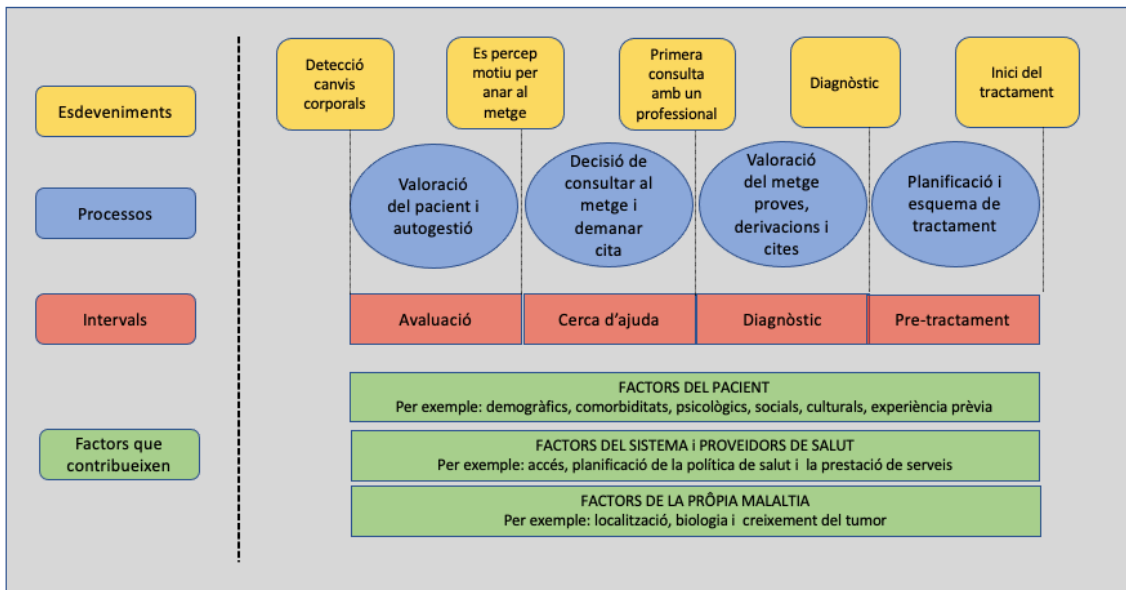
Figura 10. Categorització del retard diagnòstic segons el model danès



Font: Adaptat de Olesen F et al. Delay in diagnosis: the experience in Denmark (79).

Per altra banda, a Anglaterra, es va desenvolupar el model d'Andersen (80), un model general de retard total que es podia aplicar a una varietat de trastorns, i també s'havia utilitzat per investigar el retard en el diagnòstic dels pacients amb càncer. La revisió sistemàtica de Walter et al (81) va avaluar la utilitat d'aquest model per conceptualitzar i mesurar les etapes que condueixen al diagnòstic del càncer. L'estudi aporta proves sobre la seva utilitat però recomana millores per adaptar-se a l'estudi dels pacients simptomàtics de càncer i proposa un model d'Andersen modificat, més conegut com "Model de vies de tractament" (figura 11). Els autors de la revisió consideren més apropiada la denominació "interval diagnòstic" en lloc de "retard diagnòstic", pel seu caràcter imprecís i pejoratiu i proposen un marc descriptiu dels esdeveniments i processos de l'etapa prediagnòstica dels malalts amb càncer simptomàtic amb l'objectiu de proporcionar un enfocament teòric útil per a futurs estudis de retards en el diagnòstic.

Figura 11. Model de vies de tractament



Font: Adaptat de Walter F, et al. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis (81).

Per avançar en la qualitat i consistència dels estudis d'investigació d'intervals diagnòstics en pacients amb càncer simptomàtic, un grup de treball internacional, *The Aarhus statement*, amb la participació dels autors del Model danès de Olesen i el Model de vies de tractament (82), partint del model de Oleson (figura 10) han consensuat un conjunt de definicions útils relacionades amb esdeveniments clau (la detecció del canvis en el cos, els primers símptomes consultats al professional sanitari, la primera consulta amb el professional d'atenció secundària, el diagnòstic i l'inici del tractament), els quals serveixen per definir els diferents intervals de temps estandarditzats i que es recullen a la taula 10. També expliciten recomanacions metodològiques sobre recollida i anàlisi de dades per tal de promoure una major precisió i transparència que possibiliti la comparació de resultats i l'avaluació de l'efectivitat de les intervencions.

Taula 10. Definicions dels intervals segons la declaració d'Aarhus

Interval total: data d'inici primers símptomes – data d'inici del tractament
Interval pacient: data d'inici primers símptomes – data primera consulta a atenció primària
Interval metge família: data primera consulta – data primera prova i/o derivació a atenció especialitzada
Interval sistema: data primera prova i/o derivació a atenció especialitzada – data d'inici tractament
Interval atenció primària: data primera consulta – data última derivació a l'atenció especialitzada, a través d'urgències o de circuits preferents
Interval atenció especialitzada: data última derivació a l'atenció especialitzada – data d'inici tractament
Interval diagnòstic: data primera consulta – data del diagnòstic anatomopatològic
Interval tractament: data del diagnòstic anatomopatològic-data d'inici del tractament

Font: Adaptat Weller D, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis (82).

Finalment, Scott et al. contextualitzen i integren en el Model vies de tractament les teories psicològiques existents en referència al comportament complex i dinàmic dels pacients, especialment, durant l'interval d'avaluació i cerca d'ajuda (83). Aquest model proporciona un marc útil per explorar i comprendre l'itinerari dels pacients des dels primers canvis corporals fins el diagnòstic i l'inici del tractament.

En la duració de l'interval diagnòstic, contribueixen tres factors diferenciats, tot i que sovint es solapen: factors del pacient, factors del proveïdor i del sistema sanitari i factors de la malaltia. Els factors del pacient representen l'individu i el seu context social i cultural (demografia, experiència prèvia, comorbiditats, cognicions i emocions). Els factors del proveïdor i del sistema sanitari corresponen a aspectes dels serveis sanitaris que poden influir en les decisions i el comportament, tant del pacient com del professional (p. ex, l'accés a l'atenció primària i/o especialitzada, inclosos els procediments de diagnòstics i la política sanitària). I els factors de la malaltia són els aspectes clínics i fisiològics de l'afecció (p.ex, la localització i el desenvolupament de la malaltia) (83).

2. HIPÒTESIS

1. Els factors assistencials prehospitalaris del procés diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari influeixen en la supervivència a curt i mitjà termini.
2. Conèixer les experiències de les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prèvia al diagnòstic permetrà dissenyar estratègies per millorar la precisió diagnòstica i la qualitat de l'atenció.

3. OBJECTIUS

1) Conèixer la influència dels factors assistencials prehospitalaris (rutes diagnòstiques, formes de presentació, intervals diagnòstics, participació de l'atenció primària) en la supervivència a 1 i 5 anys de les dones amb càncer epitelial d'ovari tractades quirúrgicament en els hospitals públics catalans durant els anys 2013 i 2014.

2) Proposar estratègies capaces de millorar la precisió diagnòstica i l'atenció a les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prehospitalària, a partir de les experiències de les pacients en les seves interaccions amb el sistema sanitari i de les reflexions dels professionals que les atenen.

4. MATERIAL I MÈTODES I RESULTATS

Objectiu 1

Conèixer la influència dels factors assistencials prehospitalaris (rutes diagnòstiques, formes de presentació, intervals diagnòstics, participació de l'atenció primària) en la supervivència a 1 i 5 anys de les dones amb càncer epitelial d'ovari tractades quirúrgicament en els hospitals públics catalans durant els anys 2013 i 2014.

ARTICLE 1

Atenció prehospitalària al càncer d'ovari a Catalunya: podríem fer-ho millor a l'atenció primària? Estudi retrospectiu de cohorts.

RESUM

Introducció: La supervivència és un dels indicadors clau de l'accessibilitat i la qualitat dels serveis sanitaris en la gestió dels pacients amb càncer i està influenciada principalment per factors individuals, per la biologia del tumor i pel model d'atenció a la salut de cada país.

Objectiu: Avaluar l'impacte dels factors prehospitalaris (ruta diagnòstica, símptomes de presentació, interval diagnòstic, implicació de l'atenció primària) en la supervivència a un i cinc anys de les dones amb càncer d'ovari epitelial (CEO).

Mètodes: Estudi de cohorts quasi poblacional de dones amb CEO que van ser intervingudes amb intenció curativa en el Sistema Sanitari Públic Integrat Català des de l'1 de gener del 2013 al 31 de desembre del 2014. *Mesures de resultats:* Dades de les històries clíniques d'atenció primària i secundària i dels processos assistencials durant els 18 mesos previs a la confirmació del diagnòstic del CEO (signes i símptomes a la presentació, rutes diagnòstiques, derivacions, interval diagnòstic, estadi, tipus histològic, tractament). El càlcul de l'interval diagnòstic segueix les recomanacions d'Aarhus statement. Es va realitzar una anàlisi de supervivència a un any i cinc anys.

Resultats: De les 513 pacients incloses en la cohort, el 67,2% van consultar inicialment el metge de família, mentre que el 36,4% van ser diagnosticades a través dels serveis d'urgències. La mitjana de l'interval diagnòstic en les pacients simptomàtiques se situa en 110,5 dies. La supervivència a un any va ser del 92,4% i als cinc anys del 56,7%. En els models Cox, la supervivència es va veure influenciada per l'estadi avançat, a 1 any (HR

3,84, IC 95% 1,23 a 12,02) i a 5 anys (HR 5,36, IC 95% 3,07 a 9,36) i pel tipus de tractament rebut, tot i que aquesta associació es va atenuar durant el seguiment. L'edat es va fer significativa als 5 anys de seguiment. En el model multivariant (ajustat per l'edat, els grups de morbiditat ajustats, l'estadi en el moment del diagnòstic i el tractament), la supervivència a cinc anys va ser més alta en les presentacions amb hemorràgia ginecològica (HR 0,35; IC del 95%: 0,16 -0,79). Tot i que les diferències no va ser estadísticament significatives, les pacients en les que el contacte inicial no va ser a través de l'atenció primària tenien un lleuger desavantatge (HR 1,39; IC del 95%: 0,93-2,09) en la supervivència a 5 anys. Les rutes diagnòstiques que implicaven una derivació electiva a l'atenció ginecològica a instància d'especialistes no metges de família (HR 0,80; IC del 95%: 0,51-1,26) i l'autopresentació als serveis d'urgències (HR 0,82; IC del 95%: 0,52-1,31) mostraven un lleuger avantatge respecte a les pacients derivades de forma electiva pel metge de família però sense significació estadística.

Conclusions: la supervivència del càncer epitelial d'ovari, trompes i peritoneu no s'associa a les rutes diagnòstiques ni als factors assistencials prehospitalaris, però està influenciada per l'estadi, la histologia i la citoreducció primària més quimioteràpia i l'edat de la pacient.

BMJ Open Prehospital care for ovarian cancer in Catalonia: could we do better in primary care? Retrospective cohort study

Carmen Vela-Vallespín,^{1,2} Paula Manchon-Walsh,³ Luisa Aliste,³ Josep M Borrás,^{3,4} Mercè Marzo-Castillejo^{1,5}

To cite: Vela-Vallespín C, Manchon-Walsh P, Aliste L, et al. Prehospital care for ovarian cancer in Catalonia: could we do better in primary care? Retrospective cohort study. *BMJ Open* 2022;12:e060499. doi:10.1136/bmjopen-2021-060499

► Prepublication history and additional supplemental material for this paper are available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060499>).

Received 23 December 2021
Accepted 06 July 2022



© Author(s) (or their employer(s)) 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Mercè Marzo-Castillejo;
mmarzo@gencat.cat

ABSTRACT

Objective To assess the impact of prehospital factors (diagnostic pathways, first presentation to healthcare services, intervals, participation in primary care) on 1-year and 5-year survival in people with epithelial ovarian cancer (EOC).

Design Retrospective quasi-population-based cohort study.

Setting Catalan Integrated Public Healthcare System.

Participants People with EOC who underwent surgery with a curative intent in public Catalan hospitals between 1 January 2013 and 31 December 2014.

Outcome measures Data from primary and secondary care clinical histories and care processes in the 18 months leading up to confirmation (signs and symptoms at presentation, diagnosis pathways, referrals, diagnosis interval) of the EOC diagnosis (stage, histology type, treatment). Diagnostic process intervals were based on the Aarhus statement. 1-year and 5-year survival analysis was undertaken.

Results Of the 513 patients included in the cohort, 67.2% initially consulted their family physician, while 36.4% were diagnosed through emergency services. In the Cox models, survival was influenced by advanced stage at 1 year (HR 3.84, 95% CI 1.23 to 12.02) and 5 years (HR 5.36, 95% CI 3.07 to 9.36), as was the type of treatment received, although this association was attenuated over follow-up. Age became significant at 5 years of follow-up. After adjusting for age, adjusted morbidity groups, stage at diagnosis and treatment, 5-year survival was better in patients presenting with gynaecological bleeding (HR 0.35, 95% CI 0.16 to 0.79). Survival was not associated with a starting point involving primary care (HR 1.39, 95% CI 0.93 to 2.09), diagnostic pathways involving referral to elective gynaecological care from non-general practitioners (HR 0.80, 95% CI 0.51 to 1.26), or self-presentation to emergency services (HR 0.82, 95% CI 0.52 to 1.31).

Conclusions Survival in EOC is not associated with diagnostic pathways or prehospital healthcare, but it is influenced by stage at diagnosis, administration of primary cytoreduction plus chemotherapy and patient age.

INTRODUCTION

Ovarian cancer, encompassing fallopian tube cancer and peritoneal cancer, is the eighth most common cancer, the fifth most lethal,¹ and the gynaecological cancer with the worst

STRENGTHS AND LIMITATIONS OF THIS STUDY

- ⇒ The main strength is that this is one of the few studies to investigate the relationship between the prehospital diagnostic pathway for ovarian cancer and 1-year and 5-year survival.
- ⇒ Four data sources were used, including hospital and primary care clinical records, which enabled a detailed understanding of the patient profile in the 18 months prior to diagnostic confirmation.
- ⇒ Limitations include its retrospective nature, exclusion of borderline tumours, other tumours that were not treated with surgery with a curative intent, and tumours treated in private hospitals.

survival.² One-year and 5-year survival varies widely in different European countries,²⁻⁴ but 5-year survival rates have barely changed over the past several decades, remaining under 45% in most countries^{4,5} and about 39.8% (95% CI 36.9% to 42.7%) in Spain.⁴

Survival is one of the key indicators of the accessibility and quality of healthcare services in patients with cancer,⁴ and it is influenced by the healthcare model in each country.⁶ At the same time, survival rates vary according to age, ethnicity, stage at diagnosis and histology⁷ as well as health status (comorbidities) prior to diagnosis and treatment response.

One-year survival is strongly influenced by the diagnostic pathway in cancer.⁸ For all neoplasms, this indicator is significantly lower for cases diagnosed in emergency services compared with any other diagnostic setting,⁸ even after adjusting for age and stage at diagnosis.^{9,10} Relatively low 1-year survival rates are considered to indicate more advanced disease at the time of diagnosis, which could reflect the biology of the tumour (aggressive tumour growth) but also the time to diagnosis.¹¹ The diagnostic interval, regardless of its impact on survival, is a reference indicator for quality cancer care.

Health systems in which primary healthcare acts as the gatekeeper to the rest of the



system are associated with worse 1-year survival in cancer,⁶ possibly due to more prolonged diagnostic intervals. Diagnosis can be delayed due to difficulties recognising non-specific initial symptoms as potentially malignant and/or suboptimal access to complementary diagnostic tests.¹²

The aim of this study is to assess the influence of prehospital healthcare factors (diagnostic pathways, characteristics of first presentation to healthcare services, intervals, participation in primary care) on 1-year and 5-year survival in women with epithelial ovarian cancer (EOC), treated surgically with a curative intent in public Catalan hospitals in 2013 and 2014.

MATERIALS AND METHODS

Study design

Retrospective quasi-population-based cohort study of EOC in the Catalan Integrated Public Healthcare System.

Participants and study period

The study includes all patients treated surgically with a curative intent for EOC for the first time in public hospitals between 1 January 2013 and 31 December 2014. Patients were identified based on the primary diagnostic and procedural codes recorded in electronic hospital registries. We excluded cases treated for a recurrence, unresectable tumours and/or surgeries with a palliative intent. The public health system in Spain is based on a national health service model.

Patient and public involvement

Four data sources were used: audit of the hospital clinical histories, undertaken within the framework of the Catalan cancer plan in 2016; audit of clinical histories in primary care, performed in 2018; adjusted morbidity groups (AMGs); and the Catalan Insurance Registry. Patients and public were not involved during the research.

Data from the hospital audit include information on patient age, date and stage at diagnosis, histology and type of treatment and surgery. Moreover, follow-up data were collected for recurrences, disease progression and death.

Using a purpose-designed questionnaire, two family physicians (CV-V and MM-C) collected data from primary care clinical histories and care processes in the 18 months leading up to confirmation of the cancer diagnosis, including: patient-reported date of symptoms onset; date of first consultation with a healthcare professional; signs and symptoms at presentation; number and dates of successive visits to different professionals; diagnostic tests and referrals ordered; and reason justifying the suspicion of ovarian cancer. Moreover, they recorded personal and family history of cancer (ovarian, breast, colorectal). Duplicate extractions were carried out in case of doubt, and disagreements were resolved by consensus. A description of the variables and categories used is provided in online supplemental information S1.

Diagnostic pathways are classified according to the care level where the suspicion of malignancy first arose and the referral pathway,⁸ in our case to the gynaecology/oncogynecology service in the reference hospital. Five diagnostic pathways were defined: (A) self-presentation to the emergency department (ED); (B) referral to the ED from family physician; (C) referral to elective gynaecology/oncogynecology care from family physician; (D) referral to elective gynaecology/oncogynecology care from specialist other than family medicine and (E) other (eg, private healthcare, referral from another Spanish region). Information was collected from administrative records, following contextual criteria.^{9 11}

Data collection, analysis of time points, and calculation of the diagnostic process intervals are based on the Aarhus statement.¹³ Time points of interest were defined as the date of: first symptom; first visit to healthcare services; suspicion of ovarian cancer (referral to gynaecology/oncogynecology service at the reference hospital); diagnostic confirmation, considering diagnostic procedures performed (cytology, histology, imaging) according to the hierarchical criteria recommended by the International Agency for Research Cancer¹⁴; and the first treatment received (surgery or neoadjuvant treatment).

Comorbidity was assessed using AMGs, which are calculated systematically from information in the healthcare records, according to the level of risk at the time of suspicion of ovarian cancer but prior to its diagnosis.¹⁵

Signs and symptoms at first presentation were divided into four categories: unspecific symptoms, gynaecological symptoms, signs associated with advanced ovarian cancer, and asymptomatic.^{16 17}

Reporting followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines for observational studies.¹⁸

Statistical analysis

We performed a descriptive analysis of all variables according to five diagnostic pathways, expressing categorical variables as absolute and relative frequencies and continuous variables as measures of central tendency and dispersion. The association between categorical variables and diagnostic pathways was calculated using the χ^2 test. A post hoc paired comparison analysis was performed using the Z test with Bonferroni's correction. In the analysis of continuous variables, we used the analysis of variance test for independent samples or the non-parametric Kruskal-Wallis test. The Cox proportional hazards model was used for univariate and multivariate regression analyses of 1-year and 5-year survival. For the survival analysis, the length of follow-up was calculated from the date of diagnostic confirmation to death from any cause, censor or study end (October 2020). Type I errors were established at 5%. The statistical analysis was performed with SPSS software (V.21).

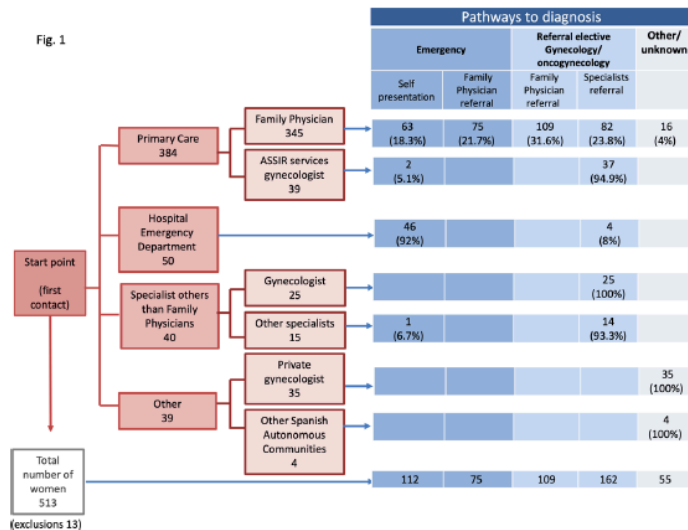


Figure 1 First contact with the healthcare system and the pathway followed to the oncogynecology service. ASSIR, sexual health and reproductive care centres.

RESULTS

The cohort included 513 women with ovarian cancer, over half of whom were managed through elective healthcare (figure 1). Patients' first contact with the healthcare system was through their family physician in approximately two out of every three cases (figure 1).

Self-presentation to emergency services was associated with the highest proportion of cancers diagnosed at an advanced stage and with interval surgery and neoadjuvant chemotherapy (table 1). Primary care referrals to the ED show a similar pattern, although to a slightly lesser extent. Patients self-presenting to emergency services were also somewhat younger, presented more high-grade serous carcinomas and consequently a greater proportion of tumours with type II histology compared with patients diagnosed through other pathways; however, these differences were not statistically significant.

Among the 89.3% of the women who were symptomatic, the most frequent initial signs and/or symptoms were abdominal pain (46.4%), followed by abdominal distension (15.0%) and vaginal bleeding (14.4%) (table 2). Abdominal distension was significantly more common in people self-presenting to emergency services compared with other diagnostic pathways, while abdominal pain was reported most frequently in those self-presenting to emergency services and to elective primary care. Vaginal bleeding was reported most frequently in elective primary care. Overall, emergency pathways, both self-presentations and referrals, were most closely associated with signs of advanced disease. Asymptomatic patients

were mostly diagnosed through elective care from specialists other than family physicians.

The entry point to the healthcare system was primary care (either family medicine or sexual and reproductive health services) in 74.9% of the patients. The median number of visits to family medicine before diagnosis was 6, but this number was higher in the cases of the emergency pathways (seven visits) and elective family medicine (eight visits). Over one-third of the women (35.7%), most of whom were diagnosed after self-presentation to the ED, were referred directly to the gynaecology/oncogynecology service following the initial visit; 22.8%, mostly diagnosed in the ED following a primary care referral, had had two or more previous referrals.

The most frequent reason justifying a referral to the gynaecology/oncogynecology service, in 64.3% of the cases, was a suspicious imaging test, with significant differences in the proportion of patients referred for this reason in emergency self-presentations versus emergency referrals. Ten per cent of the cases were referred following histological findings of epithelial ovarian carcinoma on a surgical specimen taken for another reason.

Among the 458 symptomatic women, the median diagnostic interval was 110.5 days, and it was under 60 days in 34.9% of the cases (table 3). The diagnostic interval, the interval to the last referral, and the treatment interval were shorter in the emergency self-presentation pathway than in the pathway involving elective care from a specialist other than a family physician. The intervals



Table 1 Ovarian cancer patient profile and tumour characteristics by diagnostic pathway

Variables	Diagnostic pathway												P value*
	Self-presentation to ED (N=112)		Family physician referral to ED (N=75)		Referral to elective gynaecology/ oncogynecology from family physician (N=109)		Referral to elective gynaecology/ oncogynecology/ other specialist (N=162)		Other/unknown (N=55)		TOTAL (N=513)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Age (years)													
Mean (SD)	59.5 (12.5)		59.8 (13.2)		60.2 (12.9)		60.8 (12.1)		58.8 (13.6)		60.0 (12.7)		
Median (IQR)	59.5 (19.0)		60.0 (21.0)		60.0 (16.0)		61.0 (16.0)		61.0 (19.0)		60.0 (18.0)		
<50	18	16.1	16	21.3	22	20.2	29	17.9	13	23.6	98	19.1	
50-59	38	33.9	20	26.7	31	28.4	43	26.5	12	21.8	144	28.1	
60-69	30	26.8	17	22.7	31	28.4	50	30.9	16	29.1	144	28.1	
≥ 70	26	23.2	22	29.3	25	22.9	40	24.7	14	25.5	127	24.8	
Comorbidity, AMS health risk grades													
No comorbidity	33	29.5	14	18.7	16	14.7	22	13.6	13	23.6	98	19.1	
Moderate (1 system)	11	9.8	9	12	19	17.4	36	22.2	14	25.5	89	17.3	
High (2-3 systems)	44	39.3	27	36	39	35.8	58	35.8	14	25.5	182	35.5	
Very high (>3 systems)	24	21.4	25	33.3	35	32.1	46	28.4	14	25.5	144	28.1	
Stage													
I-II	21	18.8	25	33.3	42	38.5	62	38.3	17	30.9	167	32.6	
III-IV	91	81.3	50	66.7	67	61.5	100	61.7	38	68.1	346	67.4	
Histological type													
High-grade serous	81	72.3	50	66.7	66	60.6	103	63.6	35	63.6	335	65.3	
Low grade serous	2	1.8	3	4	2	1.8	3	1.9	3	5.5	13	2.5	
Mucinous	4	3.6	4	5.3	10	9.2	6	3.7	3	5.5	27	5.3	
Endometrioid	11	9.8	6	8	15	13.8	23	14.2	7	12.7	62	12.1	
Clear cell	6	5.4	8	10.7	13	11.9	21	13	5	9.1	53	10.3	
Undifferentiated/other epithelial	8	7.1	4	5.3	3	2.8	6	3.7	2	3.6	23	4.5	
Histological group													
Type I	27	24.1	24	32	43	39.4	58	35.8	18	32.7	170	33.1	
Type II	65	57.9	51	68	66	60.6	104	64.2	37	67.3	343	66.9	
Treatment													
Only surgery	9	8	10	13.3	17	15.6	17	10.5	5	9.1	58	11.3	
Neoadjuvant therapy+surgery	6	5.4	5	6.7	4	3.7	5	3.1	3	5.5	23	4.5	
Surgery+adjuvant therapy	41	36.6	28	37.3	56	51.4	102	63	27	48.1	254	49.5	

Continued

Table 1 Continued

Variables	Diagnostic pathway												P value*
	Self-presentation to ED (N=112)		Family physician referral to ED (N=75)		Referral to elective gynaecology/ oncogynecology from family physician (N=109)		Referral to elective gynaecology/ oncogynecology from other specialists (N=162)		Other/unknown (N=65)		TOTAL (N=513)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Neoadjuvant therapy+surgery + adjuvant therapy	56	50	32	42.7	32	29.4	38	23.5	20	36.4	178	34.7	
Type of surgery													
Surgical staging (E-I-II)	21	18.8	24	32	43	39.4	62	38.3	17	30.9	167	32.6	0.001†
Primary debulking surgery (EII-IV)	29	25.9	14	18.7	31	28.4	58	35.8	16	29.1	148	28.8	
Interval debulking surgery (EII-IV)	62	55.4	37	49.3	35	32.1	42	25.9	22	40	198	38.6	
Family history of cancer													
Ovarian cancer	5	4.5	4	5.3	5	4.6	7	4.3	2	3.6	23	4.5	0.99
Breast cancer	16	14.3	8	10.7	8	7.3	21	13	3	5.5	56	10.9	0.27
Colorectal cancer	2	1.8	6	8	4	3.7	6	3.7	3	5.5	21	4.1	0.31
More than one of these cancers	22	19.6	17	22.7	22	20.2	40	24.7	13	23.6	114	22.2	0.86
Unknown cancer	4	3.6	1	1.3	7	6.4	12	7.4	5	9.1	29	5.7	0.21
Personal history of cancer													
Breast cancer	8	7.1	4	5.3	4	3.7	21	13	3	5.5	40	7.8	0.045
Colorectal cancer	2	1.8	1	1.3	1	0.9	6	3.7	1	1.8	11	2.1	0.56
More than one of these cancers	12	10.7	9	12	13	11.9	34	21	10	18.2	78	15.2	0.088
Unknown cancer	2	1.8	4	5.3	8	7.3	9	5.6	6	10.9	29	5.7	0.16

*P value, χ^2 test.
†One-factor ANOVA.
‡Statistical significance ($p < 0.05$).
§AIC: adjusted morbidity groups; ANOVA, analysis of variance; ED, emergency department;

Table 2 Description of prehospital care factors

Variables	Diagnostic pathways						P value*						
	Self-presentation to ED (N=112)		Family physician referral to ED (N=75)		Referral to elective gynaecology/ oncogynaecology from family physician (N=109)			Referral to elective gynaecology/ oncogynaecology care from other specialist (N=162)		Other/unknown (N=55)		Total (N=513)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Presenting symptom													
Pelvic/abdominal pain/discomfort	62	55.4	36	48.0	60	55.0	55	34.0	25	45.5	238	46.4	0.002†
Change in appetite/feeling full	8	7.1	3	4.0	4	3.7	2	1.2	2	3.6	19	3.7	0.17
Abdominal distension/bloating	34	30.4	9	12.0	12	11.0	15	9.3	7	12.7	77	15.0	<0.001†
Urinary frequency/urgency	15	13.4	10	13.3	19	17.4	18	11.1	6	10.9	68	13.3	0.63
Change in bowel movements (constipation/diarrhoea)	24	21.4	11	14.7	15	13.8	16	9.9	6	10.9	72	14.0	0.096
Back pain	14	12.5	13	17.3	15	13.8	26	16.0	4	7.3	72	14.0	0.47
Other	1	0.9	1	1.3	0	0.0	1	0.6	0	0.0	3	0.6	0.76
Presenting signs													
Ascites	10	8.9	4	5.3	0	0.0	3	1.9	3	5.5	20	3.9	0.006†
Pelvic/abdominal mass	11	9.8	4	5.3	13	11.9	12	7.4	8	14.5	48	9.4	0.31
Pleural effusion	5	4.5	6	8.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	11	2.1	<0.001†
Umbilical nodule/abdominal mass	2	1.8	3	4.0	1	0.9	2	1.2	1	1.8	9	1.8	0.58
Asthenia, anorexia, weight loss	7	6.3	7	9.3	4	3.7	8	4.9	2	3.6	28	5.5	0.49
Deep vein thrombosis	3	2.7	3	4.0	1	0.9	0	0.0	0	0.0	7	1.4	0.076
Lymphadenopathies	0	0.0	0	0.0	2	1.8	1	0.6	0	0.0	3	0.6	0.36
Vaginal abnormal bleeding	14	12.5	6	8.0	24	22.0	26	16.0	4	7.3	74	14.4	0.032†
Other	15	13.4	19	25.3	8	7.3	11	6.8	3	5.5	56	10.9	0.001†
Asymptomatic	1	0.9	0	0.0	3	2.8	41	25.3	10	18.2	55	10.7	<0.001†
Symptomatic profiles													
Nonspecific symptoms	66	59.9	44	58.7	62	56.9	74	45.7	28	50.9	274	53.4	<0.001†
Gynaecological symptoms (vaginal bleeding)	13	11.6	6	8.0	23	21.1	24	14.8	4	7.3	70	13.6	
Signs associated with advanced disease	32	28.6	25	33.3	21	19.3	23	14.2	13	23.6	114	22.2	
Asymptomatic	1	0.9	0	0.0	3	2.8	41	25.3	10	18.2	55	10.7	
Start point (first consultation)													
Primary care	65	58.0	75	100.0	109	100.0	119	73.5	16	29.1	384	74.9	<0.001†

Continued

BMJ Open: first published as 10.1136/bmjopen-2021-060499 on 22 July 2022. Downloaded from <http://bmjopen.bmj.com/> on July 22, 2022 by guest. Protected by copyright.

Table 2 Continued

Variables	Diagnostic pathways												P value*			
	Self-presentation to ED (N=112)			Family physician referral to ED (N=75)			Referral to elective gynaecology/ oncogynecology from family physician (N=109)			Referral to elective gynaecology/ oncogynecology care from other specialist (N=182)				Other/unknown (N=55)		Total (N=513)
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Other	47	42.0	0	0.0	0	0.0	43	26.5	39	70.9	129	25.1				
Reason for referral																
Physical examination: ascites	28	25.0	15	20.0	5	4.6	6	3.7	15	27.3	69	13.5	<0.001†			
Physical examination: pelvic mass	22	19.6	14	18.7	18	16.5	16	9.9	7	12.7	77	15.0	0.17			
Imaging technique	78	69.6	36	48.0	73	67.0	107	66.0	36	65.5	330	64.3	0.031†			
Tumour marker	5	4.5	6	8.0	9	8.3	14	8.6	9	16.4	43	8.4	0.15			
Pathological anatomy and cytology	3	2.7	11	14.7	6	5.5	28	17.3	7	12.7	55	10.7	<0.001†			
Professional making the referral to gynaecologist/oncogynecologist																
Family physician	1	0.9	18	24.0	64	58.7	5	3.1	0	0.0	88	17.2	<0.001†			
Emergency physician	94	83.9	33	44.0	0	0.0	4	2.5	3	5.5	134	26.1				
ASSIR services gynaecologist	0	0.0	0	0.0	31	28.4	47	29.0	0	0.0	78	15.2				
Hospital gynaecologist	3	2.7	1	1.3	11	10.1	47	29.0	5	9.1	67	13.1				
Other specialists	14	12.5	23	30.7	1	0.9	59	36.4	0	0.0	97	18.9				
Outside the public system	0	0.0	0	0.0	2	1.8	0	0.0	47	85.5	49	9.6				
No of referrals (not including referrals to gynaecologist/oncogynecologist)																
0	57	50.9	0	0.0	32	29.4	63	38.9	31	56.4	183	35.7	<0.001†			
1	40	35.7	34	45.3	49	45.0	70	43.2	20	36.4	213	41.5				
2	14	12.5	25	33.3	20	18.3	24	14.8	3	5.5	86	16.8				
≥3	1	0.9	16	21.3	8	7.3	5	3.1	1	1.8	31	6.0				
Visits to family medicine§																
N, mean (SD)	6.3 (6.3)		9.1 (7.6)		10.2 (8.1)		7.0 (6.0)		5.1 (5.8)		7.6 (7.6)		<0.001††			
Median (IQR)	5.0 (10.0)		7.0 (8.0)		8.0 (12.0)		5.0 (9.0)		3.0 (6.0)		6.0 (9.0)					
Emergency visits§																
N, mean (SD)	1.1 (1.3)		0.9 (1.1)		0.8 (3.0)		0.6 (1.2)		0.6 (1.5)		0.8 (1.8)		<0.001††			
Median (IQR)	1.0 (2.0)		1.0 (1.0)		0.0 (1.0)		0.0 (1.0)		0.0 (1.0)		0.0 (1.0)					

*P value: χ^2 test.

†Statistical significance ($p < 0.05$).

‡Kruskal-Wallis test

§In the last 18 months

¶ASSIR, sexual health and reproductive care centres; ED, emergency department.



Table 3 Time intervals (days) for each diagnostic route

Intervals*	Diagnostic pathway												P value†						
	Self-presentation to ED			Family physician referral to ED			Referral to elective gynaecology/oncogynecology from family physician			Referral to elective gynaecology/oncogynecology care from other specialist				Other/unknown			Total		
	n	%	N=111	n	%	N=75	n	%	N=106	n	%	N=121		n	%	N=45		n	%
Symptomatic patients																			
Patient interval																			
Mean (SD)	33.6 (127.6)		48.0 (158.3)		26.8 (57.6)		24.0 (70.9)		27.4 (62.5)		31.2 (102.5)		10 (5)		10 (5)		31.2 (102.5)		0.13‡
Median (IQR)	10 (8)		10 (11)		10 (8)		10 (6)		10 (5)		10 (5)		10 (5)		10 (5)		10 (5)		
Last referral interval																			
Mean (SD)	113.6 (188.4)		141.5 (179.1)		140.5 (184.8)		205.8 (221.8)		153.1 (174)		152.4 (196.4)		68.5 (240)		68.5 (240)		152.4 (196.4)		<0.001§‡
Median (IQR)	13 (173)		76 (245)		65 (204)		120 (327)		67.5 (279)		67.5 (279)		68.5 (240)		68.5 (240)		68.5 (240)		
Secondary care interval																			
Mean (SD)	43.9 (90.2)		30.2 (34.7)		67.7 (104.7)		41.0 (51.9)		32.9 (27.2)		45.3 (75.0)		45.3 (75.0)		45.3 (75.0)		45.3 (75.0)		<0.001§‡
Median (IQR)	27 (32)		24 (34)		42.5 (49)		31 (35)		23 (34)		31 (36)		31 (36)		31 (36)		31 (36)		
Diagnostic interval																			
Mean (SD)	157.5 (213.1)		171.7 (176.6)		208.5 (215.5)		246.9 (223.3)		186.5 (179.6)		197.9 (209.8)		197.9 (209.8)		197.9 (209.8)		197.9 (209.8)		<0.001§‡
Median (IQR)	55 (159)		110 (237)		128 (230)		167 (366)		99 (281.5)		110.5 (252)		110.5 (252)		110.5 (252)		110.5 (252)		
Until 60 days	61	55	27	36	28	26.4	29	24	15	33.3	160	34.9	160	34.9	160	34.9	160	34.9	<0.001§
>60 days	50	45	48	64	77	72.6	90	74.4	29	64.4	294	64.2	294	64.2	294	64.2	294	64.2	
Unknown	0	0	0	0	1	0.9	2	1.7	1	2.2	4	0.9	4	0.9	4	0.9	4	0.9	
Treatment interval																			
Mean (SD)	152.3 (198.2)		177.8 (176.8)		215.7 (219.3)		263.4 (229.8)		192.6 (180.4)		204.2 (210.4)		204.2 (210.4)		204.2 (210.4)		204.2 (210.4)		<0.001§
Median (IQR)	57 (157)		117 (229)		131 (237)		174 (386)		128.5 (281.5)		121.5 (266)		121.5 (266)		121.5 (266)		121.5 (266)		
All patients	n=112		n=75		n=109		n=162		n=55		n=513		n=513		n=513		n=513		
Patient interval																			
Mean (SD)	33.4 (127.1)		48.0 (158.3)		26.4 (56.8)		20.4 (61.5)		24.3 (56.8)		28.9 (97.1)		28.9 (97.1)		28.9 (97.1)		28.9 (97.1)		0.15‡
Median (IQR)	10.0 (7)		10.0 (11)		10.0 (8)		10.0 (0)		10.0 (3)		10.0 (3)		10.0 (3)		10.0 (3)		10.0 (3)		
Last referral interval																			
Mean (SD)	112.6 (187.9)		141.5 (179.1)		138.8 (183.0)		205.5 (235.2)		137.5 (171.2)		152.2 (201.3)		152.2 (201.3)		152.2 (201.3)		152.2 (201.3)		<0.001§‡
Median (IQR)	12.5 (168)		76.0 (245)		64.0 (199.5)		117.0 (339)		56.0 (224)		64.0 (239)		64.0 (239)		64.0 (239)		64.0 (239)		
Secondary care interval																			
Mean (SD)	43.8 (89.8)		30.2 (34.7)		66.8 (103.5)		45.1 (59.1)		32.0 (28.0)		45.9 (74.3)		45.9 (74.3)		45.9 (74.3)		45.9 (74.3)		<0.001§‡
Median (IQR)	27.0 (31.5)		24.0 (34)		42.0 (45)		32.0 (41)		23.0 (33)		31.0 (37)		31.0 (37)		31.0 (37)		31.0 (37)		

Continued

Table 3 Continued

Intervals*	Diagnostic pathway						P value†						
	Self-presentation to ED		Family physician referral to ED		Referral to elective gynaecology/oncogynecology from family physician			Referral to elective gynaecology/oncogynecology care from other specialist		Other/unknown		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Diagnostic interval													
Mean (SD)	156.4 (212.4)		171.7 (176.6)		206.0 (213.5)		216.3 (236.2)		155.6 (174.9)		187.9 (213.0)	0.018§‡	
Median (IQR)	55.0 (155)		110.0 (237)		127.5 (225)		121.0 (319)		71.0 (237)		103.0 (243)		
<60 days	62	55.4	27	36	29	26.6	56	34.6	24	43.6	198	38.6	0.002§
>60 days	50	44.6	48	64	79	72.5	104	64.2	30	54.5	311	60.6	
Unknown	0	0	0	0	1	0.9	2	1.2	1	1.8	4	0.8	
Treatment interval													
N, mean (SD)	151.3 (197.6)		177.8 (176.8)		213.0 (217.3)		263.7 (241.7)		177.0 (177.3)		204.2 (214.5)	<0.001§	
Median (IQR)	56 (155)		117 (229)		129.5 (233)		173 (383)		101.0 (289)		117 (263)		

†Patient interval: between symptom onset and the first consultation (start point); last referral interval: between first consultation and the suspicion of a possible ovarian cancer; secondary care interval: between the suspicion of a possible ovarian cancer and the diagnosis; diagnostic interval: between the first consultation and confirmation of a diagnosis of ovarian cancer; treatment interval: between the first consultation and the first treatment (neoadjuvant chemotherapy or surgery).

‡ T_x^2 test.

§Kruskal-Wallis test.

§§Statistical significance ($p < 0.05$).

ED, emergency department.

observed in the cohort as a whole (including asymptomatic patients) were similar.

At the end of follow-up, the rates of recurrence, disease progression and death were 45.6%, 28.1% and 48.1%, respectively (table 4). Median follow-up was 72 months, or 76 months in patients receiving elective care outside of family medicine. One-year survival was 92.4% and 5-year survival, 56.7%, with no significant difference between diagnostic pathways, although mortality at both time points was higher in the patients diagnosed through the emergency pathways.

Table 5 shows the variables included and the results of the multivariate Cox regression at one and 5 years' follow-up. In the Cox survival models, advanced tumour stage at the time of surgery was a significant risk factor both at 1 year (HR 3.84, 95% CI 1.23 to 12.02) and at 5 years (HR 5.36, 95% CI 3.07 to 9.36). The type of treatment received was also a significant risk factor, although the magnitude of the association decreased at 5 years' follow-up. Regarding age, the magnitude of the HR for 5-year survival increased with age.

In the multivariate Cox model, adjusted for age, AMG, stage and treatment, 5-year survival was higher in people who presented with gynaecological bleeding (HR 0.35, 95% CI 0.16 to 0.79; table 5; figure 2A). Patients whose first contact did not involve primary care had a slight disadvantage over other start point presentations (HR 1.39, 95% CI 0.93 to 2.09; table 5; figure 2B). Diagnostic pathways involving a referral to elective gynaecology/ oncogynecology care from a specialist other than a family physician (HR 0.80, 95% CI 0.51 to 1.26) and self-presentation to emergency services (HR 0.82, 95% CI 0.52 to 1.31) also had a slight advantage over patients referred from family medicine (table 5; figure 2C), although the difference was not statistically significant.

Online supplemental file information 2 shows the variables included and the results of the univariate and multivariate Cox model.

DISCUSSION

Summary

Two out of three people treated surgically with a curative intent for EOC had initially reported their symptoms to their family physician. In symptomatic patients, the median diagnostic interval was 110.5 days, and this period was three times higher in those diagnosed through elective care other than family medicine vs emergency self-presentation. Survival to 1 year was 92.4% and to 5 years, 56.7%, with no significant differences between diagnostic pathways. In the Cox models, survival was influenced by advanced stage at 1 year (HR 3.84, 95% CI 1.23 to 12.02) and 5 years (HR 5.36, 95% CI 3.07 to 9.36), as was the type of treatment received, although this association was attenuated over follow-up. Age became significant at 5 years of follow. After adjusting for age, comorbidity, stage and treatment received, higher 5-year survival was associated with gynaecological symptoms (vaginal bleeding).

Patients diagnosed through elective gynaecology/ oncogynecology care from specialists other than a family physician and emergency self-presentation also showed slightly higher survival, as did people whose first contact was in primary care; however, these differences were not statistically significant.

Comparison with findings from other studies

Survival and prehospital factors in population cohort studies of ovarian cancer

We identified two population cohort studies based on medical registries, analysing survival from ovarian cancer according to prehospital factors, including diagnostic pathways. The first was the control (unscreened) cohort of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), which included 574 cases diagnosed from 2001 to 2014,¹⁹ and the second was the Manitoba Ovarian Cancer Outcomes cohort, involving 601 cases in Canada, diagnosed from 2004 to 2010.²⁰

Our patients had some differences compared with the UKCTOCS cohort¹⁹ with regard to their age (median 60.0 vs 62.7 years, respectively) as well as the proportion diagnosed at advanced stages (67.4% vs 75.9%), with type II tumours (66.9% vs 73.9%) and receiving neoadjuvant treatments (39.2% vs 19%) or interval surgery (38.6 vs 19.0%). A larger percentage of the Manitoba cohort was treated with primary surgery followed by adjuvant chemotherapy (49.5% vs 42.5%).²⁰

The survival in these two cohorts,^{19 20} as in ours, was influenced by age, advanced stage at diagnosis and type II histology, mostly represented by high-grade serous carcinoma and receiving neoadjuvant chemotherapy and interval surgery.

Diagnostic pathways

Different reviews are consistent in concluding that the emergency pathway is a predictive indicator of short-term mortality following a cancer diagnosis,⁸⁻¹¹ even after adjusting for age, stage and comorbidity.⁹ Comparing diagnostic pathways between studies is not straightforward, as these depend on the healthcare model, the availability of fast referral circuits such as 2 weeks urgent referral (TWUR)¹⁰ and the type of cancer.⁸ In the context of a TWUR programme, an audit in Scotland²¹ found that 31.6% of ovarian cancers are diagnosed through this pathway, while 37% were in the UKCTOCS cohort.¹⁹ Having a TWUR programme modifies the diagnostic strategies followed by primary care physicians in patients with a suspicion of cancer.²²

Our healthcare system, similar to that of the UK and Denmark with regard to the family physician's role as gatekeeper, does not have a TWUR programme for ovarian cancer, as reflected in the higher proportion of diagnoses in emergency services compared with the UKCTOCS study (36.4% vs 24%).¹⁹ In the Manitoba study, where primary care does not serve as gatekeeper, approximately 28.4% of the patients presented to the ED.²⁰

Table 4 Recurrence and progression during follow-up

Outcomes	Diagnostic pathway												P value*
	Self-presentation to ED (N=112)		Family physician referral to ED (N=75)		Referral to elective gynaecology/ oncogynaecology from family physician (N=109)		Referral to elective gynaecology/ oncogynaecology care from other specialist (N=162)		Other/ unknown (N=55)		Total (N=513)		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Recurrence	62	55.4	31	41.3	46	42.2	68	42	27	49.1	234	45.6	0.17
Progression													
Yes	40	35.7	25	33.3	27	24.8	36	22.2	16	29.1	144	28.1	0.084
Unknown	3	2.7	4	5.3	0	0	4	2.5	2	3.6	13	2.5	
Mortality													
No	48	42.9	34	45.3	60	55	94	58	24	43.6	260	50.7	0.13
Yes	63	56.3	39	52	47	43.1	68	42	30	54.5	247	48.1	
Lost to follow-up	1	0.9	2	2.7	2	1.8	0	0	1	1.8	6	1.2	
Length of follow-up (months) [†]													
N, mean (SD)	54.1 (29.5)		53.2 (29.3)		61.1 (26.9)		63.0 (27.3)		54.1 (28.2)		58.3 (28.3)		0.010†‡§
Median (IQR)	62.5 (54.5)		59.0 (57.0)		73.0 (44.0)		76.0 (47.0)		55.0 (55.0)		72.0 (51.0)		
One-year survival													
Survived	100	89.3	67	89.3	103	94.5	155	95.7	49	89.1	474	92.4	0.28
Dead	11	9.8	6	8	4	3.7	7	4.3	5	9.1	33	6.4	
Lost to follow-up	1	0.9	2	2.7	2	1.8	0	0	1	1.8	6	1.2	
Five-year survival													
Survived	59	52.7	37	49.3	67	61.5	102	63	26	47.3	291	56.7	0.18
Dead	25	46.4	36	48	40	36.7	37	37	28	50.9	216	42.1	
Lost to follow-up	1	0.9	2	2.7	2	1.8	0	0	1	1.8	6	1.2	

*P value: χ^2 test.
[†]Months from the date to diagnosis to the date of death or last entry on the medical chart.
[‡]Statistical significance (p<0.05).
[§]Kruskal-Wallis test.
 ED, emergency department.



Table 5 Multivariate Cox analysis of mortality at 1 and 5 years of follow-up

Variables	1-year follow-up multivariate Cox regression			5-year follow-up multivariate Cox regression		
	HR	95% CI	P value	HR	95% CI	P value
Age (years, categorical)						
<50 (N=98)	1		0.69	1		0.008*
50–59 (N=144)	0.61	0.16 to 2.30	0.46	1.91	1.09 to 3.35	0.023*
60–69 (N=144)	0.65	0.17 to 2.57	0.54	2.08	1.19 to 3.64	0.010*
≥70 (N=127)	0.99	0.26 to 3.70	0.99	2.74	1.54 to 4.88	<0.001*
Stage						
I–II (N=167)	1			1		
III–IV (N=346)	3.84	1.23 to 12.02	0.021*	5.36	3.07 to 9.36	<0.001*
Histological group						
Type II (N=343)	1			1		
Type I (N=170)	1.03	0.40 to 2.63	0.95	1.19	0.78 to 1.82	0.41
Symptomatic profiles						
Asymptomatic (N=55)	1		0.26	1		0.020*
Nonspecific symptoms (N=274)	0.27	0.06 to 1.14	0.076	0.94	0.52 to 1.70	0.84
Gynaecological symptoms (vaginal bleeding) (N=70)	0.00	.	0.96	0.35	0.16 to 0.79	0.011*
Signs associated with advanced disease (N=114)	0.49	0.11 to 2.10	0.34	1.01	0.56 to 1.83	0.97
Start point						
Primary care (N=384)	1			1		
Other (N=129)	0.96	0.33 to 2.79	0.94	1.39	0.93 to 2.09	0.11
End point						
Family medicine referral to ED (N=75)	1		0.34	1		0.84
Self-presentation to ED (N=112)	1.73	0.55 to 5.43	0.35	0.82	0.52 to 1.31	0.42
Referral to elective gynaecology/ oncogynecology care from family medicine (N=109)	0.54	0.15 to 2.02	0.36	0.96	0.60 to 1.53	0.86
Referral to elective gynaecology/ oncogynecology care from other specialist (N=162)	0.62	0.17 to 2.25	0.47	0.80	0.51 to 1.26	0.33
Other/unknown (N=55)	1.19	0.29 to 4.91	0.81	0.90	0.52 to 1.55	0.69
Treatment received						
Surgery +adjuvant therapy (N=254)	1		<0.001*	1		<0.01 *
Surgery alone (N=58)	11.29	3.11 to 41.03	<0.001*	2.21	1.21 to 4.06	0.010*
Neoadjuvant therapy +surgery (N=23)	5.45	1.47 to 20.26	0.011*	2.65	1.49 to 4.70	<0.001*
Neoadjuvant therapy +surgery + adjuvant therapy (N=178)	1.25	0.43 to 3.65	0.69 ns	2.05	1.43 to 2.94	<0.001*
Diagnostic interval						
Until 60 days (N=198)	1		0.010*	1		0.091
> 60 days (N = 311)	1.03	0.44 to 2.42	0.95	1.00	0.73 to 1.38	0.99
Unknown (N = 4)	46.15	3.78 to 564.19	0.003*	5.12	1.17 to 22.36	0.030*

*Statistical significance (p<0.05).
AMG, adjusted morbidity groups; ED, emergency department.;

Few studies describe the use of healthcare services in cases of ovarian cancer that are not emergencies. In our study, 25% of the patients diagnosed in the ED had not had any prior contact with their family physician. Among those who had, 21.7% were referred to the ED by their family doctor, and 18.3% went on their own initiative, either while waiting for an appointment in secondary

care or because their family doctor missed the opportunity to make the correct diagnosis. Similarly, 23.4% of the UKTOCS cohort were referred to the ED by their general practitioner.¹⁹ In agreement with Murchie, we believe that in the absence of adequate rapid referral routes, the ED is an effective pathway to diagnosis in people with advanced disease.²⁵

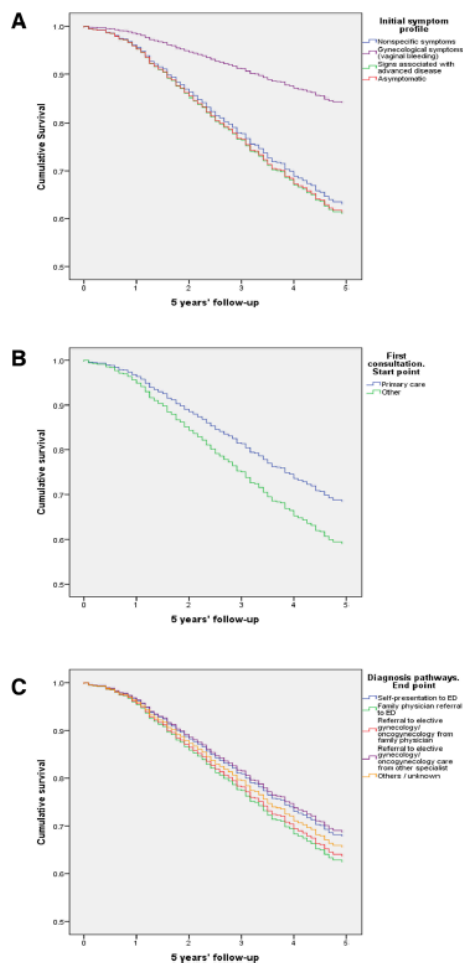


Figure 2 Survival functions according to symptomatic profiles (A), first consultation (start point) (B) and diagnostic routes (end point) (C). ED, emergency department.

In our study, we observed slightly better 1-year survival in people diagnosed through elective physicians, whether in family medicine (94.5%) or other specialties (95.7%), compared with diagnoses received in the ED (89.3% in both). These differences were maintained at 5 years. Our survival rates in the emergency pathways were notably higher than those reported in the UKCTOCS cohort¹⁹ or other studies^{8,24}; however, due to selection bias these results are not comparable.

Our study does not provide evidence about whether gatekeeper health systems result in lower 1-year survival.^{3,6} Nevertheless, and overturning our expectation, its results

do show that when primary care is involved (74.9% of the cases), 1-year survival is slightly higher, a trend which is discretely more evident at 5 years.

Symptoms at presentation

Clinical practice guidelines for ovarian cancer differ in the symptoms they describe.²⁵ American guidelines, influenced by the ovarian cancer symptom index,¹⁶ define a short list of symptoms that are most likely to be caused by ovarian cancer: abdominal or pelvic pain, abdominal distension or swelling, and feelings of early satiety or difficulty eating.²⁶ NICE guidelines¹⁷ include other symptoms that have not shown a clear association: fatigue, back pain and urinary symptoms.²⁶ When we designed our study, we did not have our own guidelines to follow, so we identified all the signs and symptoms most commonly included in other available guidelines.

Similarly to the UKCTOCS¹⁹ and Manitoba²⁰ cohorts, 83.9% of our patients presented symptoms. Compared with the UKCTOCS cohort,¹⁹ our patients presented more frequently with abdominal/pelvic pain (46.4% vs 39.5%) and less frequently with abdominal distension (15.0% vs 39.2%), changes in bowel movements (14.0% vs 20.0%), and loss of appetite (3.7% vs 14.6%). These differences may be due to under-recording of initial symptoms, which may have been considered trivial, and to the definitions used. The English 'abdominal distension' is more accurate than the Spanish equivalent, encompassing the feeling of distension plus an increase in abdominal circumference (clinical sign for examination) as well as the term 'bloating'. A higher proportion of patients presented with anomalous vaginal bleeding in our study (14.4%) compared with the UKCTOCS (7.4%)¹⁹ and Manitoba (9.8%)²⁰ cohorts as well.

In the UKCTOCS cohort, the presenting symptoms associated with lower survival were abdominal pain, loss of appetite, feelings of early satiety and (non-significantly) abdominal distension.¹⁹ As with our and the Manitoba cohorts,²⁰ the British study also showed better survival in patients presenting with vaginal bleeding; in our study, this difference was significant.

Diagnostic intervals

There is a widespread perception among healthcare professionals that prolonged diagnostic intervals have an impact on cancer survival.²⁷ However, for ovarian cancer, evidence supporting this hypothesis is scarce and does not confirm such an association.²⁸

In our cohort, the diagnostic interval in symptomatic patients is longer than that of other studies (110.5 days), although our results are not directly comparable with others due to differences in health system model and the absence of a TWUR programme. In the UKCTOCS study, the median diagnostic interval for 55% of the cohort was 80 days: 91 days at early stages and 75 days at advanced stages.¹⁹ In Manitoba, these intervals were shorter: 77 days at early stages and just 27 in patients with advanced disease.²⁰ In the Cancer Benchmarking

Partnership (ICBP) study, it was approximately 48 days.²⁹ In the patients included in our study who were diagnosed via elective care from specialists other than family medicine, the diagnostic interval was much longer, 167 days, in part because a benign pathology was suspected, and malignance was only confirmed after analysing the surgical specimen.

The length of the diagnostic interval is not always a good prognostic indicator, as the presence of a more aggressive tumour or more advanced disease may accelerate presentation and subsequent investigation.^{10 30 31} However, as seen in the Manitoba cohort, in tumours with an advanced stage, a diagnostic interval of 80 days or less is significantly associated with better survival.²⁰ At the same time, cancers found incidentally, with no diagnostic interval, show better survival at 5 years.²⁰ In our study, these cases show only a discreet advantage in 1-year survival.

Other registry studies,^{19 30 31} interviews³² and patient questionnaires³³ have likewise failed to demonstrate an association between diagnostic delay and survival in ovarian cancer. Yet, reducing the length of this interval should be a priority objective, as prolonged intervals tend to be associated with worse quality of life and patient satisfaction.¹⁹

Implications

Given the high rate of participation by primary care in the process for diagnosing ovarian cancer, the implementation of specific or multidisciplinary rapid diagnostic pathways would constitute a good opportunity to improve early diagnosis of ovarian cancer in Catalonia.

Building capacity in primary care for the recognition of the signs and symptoms of ovarian cancer and training clinicians in the use of transvaginal ultrasound would also be important, as would updating and improving professional skills in gynaecology and reducing the length of waiting lists for surgical treatment of benign ovarian pathologies.

Strengths and limitations

This is a retrospective, quasi-population-based cohort study in people with EOC, performed within the framework of a clinical audit of medical records in primary and hospital care. The cohort does not include borderline tumours or others that were not treated with curative-intent surgery. In Catalonia, there are an estimated 486 new cases of ovarian cancer per year³⁴; our study encompasses 513 cases diagnosed over 2 full years, approximately half the expected incidence. We do not know how many cases that were not included in our cohort were treated in private hospitals or how many received other types of treatments.

Most studies evaluate factors influencing survival in ovarian cancer and audit the results and the adherence to treatment standards, without considering the contribution of prehospital factors that could affect survival. Our study links data from primary, secondary and hospital

care along with mortality registries, information that has enabled us to synthesise and describe the diagnostic process, from the start of the first initial symptoms until death or last follow-up. The use of these different sources also enabled us to contrast the available clinical and administrative information.

In all cases, data were available on the classification by stage, treatments received, and follow-up. With regard to the patient profile, we did not have information on possible confounders, such as socioeconomic status. To group people according to comorbidities, we used the AMG¹⁵ rather than the classical Charlson index.³⁵ The presence of gene mutations related to ovarian cancer is under-recorded, as systematic genetic studies were implemented only after the beginning of the study. We cannot rule out the risk of information biases that could distort some estimations (given the different interactions between variables as well as possible measurement errors, it is unsurprising that survival is not statistically associated with prehospital healthcare); however, several studies report that data from the e-CAP the primary care electronic health records, including cancer diagnoses, show a good level of registry and coding and are of sufficient quality to perform research.^{36 37}

Few studies have investigated the relationship between diagnostic pathways for ovarian cancer and 1-year and 5-year survival, and this is the first such study to be performed in our setting. Studying diagnostic pathways in ovarian cancer is complex due to the characteristics of the initial symptoms on presentation, which are often numerous and vague, and to the coexistence of comorbidities.³⁸ In that sense, the definition of the diagnostic pathway using contextual criteria, based on administrative data, simplifies and standardises the classification.¹¹

Currently, there is growing interest in measuring and comparing diagnostic intervals in cancer and evaluating their impact on survival. The Aarhus Statement facilitates a methodology to evaluate the intervals. However, the intervals in primary care could be affected by the characteristics of the healthcare model as well as by the data collection methods, the under-recording of symptoms, and the presence of other symptoms unrelated to ovarian cancer.^{29 39}

Given the characteristics of ovarian cancer, our conclusions could probably be generalised to other settings and models, at least in part, as most of the factors identified are not specific to our healthcare model.

CONCLUSIONS

The limited impact of diverse factors associated with the prehospital phase, and the similarity of the results in different diagnostic pathways suggests that survival in ovarian cancer depends above all on the stage at diagnosis, administration of primary cytoreduction plus chemotherapy and patient age. Diagnosis in emergency services, in the absence of a rapid diagnostic circuit for



ovarian cancer, may be an opportunity to improve early diagnosis in primary care.

Author affiliations

- ¹Primary Health Care Center Riu Nord i Riu Sud, Catalan Institute of Health, Santa Coloma de Gramenet, Spain
²Research Support Unit Metropolitana Nord, University Institute for Primary Health Care Research (IDIAP) Jordi Gol, Catalan Health Institut, Mataró, Spain
³Catalonian Cancer Strategy, Department of Health, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
⁴Clinical Sciences, University of Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Spain
⁵Research Support Unit Metropolitana Sud, University Institute for Primary Health Care Research (IDIAP) Jordi Gol, Catalan Health Institut, Cornellà de Llobregat, Spain

Twitter Mercè Marzo-Castillejo @mmarzo

Acknowledgements We are grateful for Oriol Cunillera and Jesús Almeda (Primary Care Research Institute Jordi Gol, Research Support Unit Metropolitana Sud) for their critical comments to the manuscript. We also acknowledge Meggan Harris for her translation of the manuscript from Spanish.

Contributors Conceptualisation—ideas; formulation or evolution of overarching research goals and aims (MM-C, CV-V, PM-W, JMB). Data curation—management activities (MM-C, CV-V, PM-W, LA). Formal analysis—analysis or synthesis of study data (LA, PM-W). Funding acquisition—acquisition of the financial support for the project leading to this publication (MM-C, CV-V, LA, PM-W, JMB). Investigation—conduct of research and investigation process, specifically performing the experiments or data/evidence collection (MM-C, CV-V). Methodology—development or design of methodology; creation of models (PM-W, LA). Project administration—management and coordination responsibility for the research activity planning and execution (MM-C). Supervision—oversight and leadership responsibility for the research activity planning and execution, including mentorship external to the core team (JMB, MM-C). Validation—verification, whether as a part of the activity or separate, of the overall replication/reproducibility of results/experiments and other research outputs (NCB, MH). Visualisation—preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically visualisation/data presentation (all). Writing—original draft—preparation, creation and/or presentation of the published work, specifically writing the initial draft (including substantive translation) (MM-C, CV-V, LA, PM-W). Writing—review and editing—preparation, creation and/or presentation of the published work by those from the original research group, specifically critical review, commentary or revision—including prepublication or postpublication stages (all). The guarantor (JMB) accepts full responsibility for the work and/or the conduct of the study, had access to the data, and controlled the decision to publish.

Funding The project received a competitive research grant from the Generalitat de Catalunya, awarded on the 2016 call under the Health Strategy Action 2016-2020, within the Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS). This was oriented towards planning and coordination, and it defined the general lines of research and innovation in the Department of Health, in line with the priorities of the Health Plan Catalonia 2016-2020 (reference SLT002/16/00200). Carme Vela-Vallespin received a predoctoral grant from the Catalan Health Institute for research training in primary care, in the Northern Territorial Health Management Area, for research on, 'Evaluation of the care process in women suspected of having ovarian cancer in Catalan primary care'.

Competing interests None declared.

Patient and public involvement Patients and/or the public were not involved in the design, or conduct, or reporting, or dissemination plans of this research.

Patient consent for publication Not applicable.

Ethics approval Ethical approvals were obtained from the ethics committees of IDIBELL (Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge) (Minutes 8/16; 21/04/1916) and IDIAP (Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol) (code P17/088; 26/04/2017). Patient confidentiality was strictly guaranteed by separating the clinical study data from the database of patient identifiers, which was safeguarded by the principal investigator.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Data availability statement Data are available on reasonable request. All data are fully available without restriction.

Supplemental material This content has been supplied by the author(s). It has not been vetted by BMJ Publishing Group Limited (BMJ) and may not have been

peer-reviewed. Any opinions or recommendations discussed are solely those of the author(s) and are not endorsed by BMJ. BMJ disclaims all liability and responsibility arising from any reliance placed on the content. Where the content includes any translated material, BMJ does not warrant the accuracy and reliability of the translations (including but not limited to local regulations, clinical guidelines, terminology, drug names and drug dosages), and is not responsible for any error and/or omissions arising from translation and adaptation or otherwise.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

ORCID ID

Mercè Marzo-Castillejo <http://orcid.org/0000-0002-1201-3090>

REFERENCES

- 1 Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018;103:356-87.
- 2 Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. Survival of women with cancers of breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EUROCARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015;51:2191-205.
- 3 Coleman MP, Forman D, Bryant H, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the international cancer benchmarking partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011;377:127-38.
- 4 Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391:1023-75.
- 5 Arnold M, Rutherford MJ, Bardot A, et al. Progress in cancer survival, mortality, and incidence in seven high-income countries 1995-2014 (ICBP SURVMARK-2): a population-based study. *Lancet Oncol* 2019;20:1493-505.
- 6 Vedsted P, Olesen F. Are the serious problems in cancer survival partly rooted in gatekeeper principles? an ecologic study. *Br J Gen Pract* 2011;61:e508-12.
- 7 Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:284-96.
- 8 Elliss-Brookes L, McPhail S, Ives A, et al. Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br J Cancer* 2012;107:1220-6.
- 9 McPhail S, Elliss-Brookes L, Shelton J, et al. Emergency presentation of cancer and short-term mortality. *Br J Cancer* 2013;109:2027-34.
- 10 Muller P, Walters S, Coleman MP, et al. Which indicators of early cancer diagnosis from population-based data sources are associated with short-term mortality and survival? *Cancer Epidemiol* 2018;56:161-70.
- 11 Zhou Y, Abel GA, Hamilton W, et al. Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:45-56.
- 12 Rubin G, Vedsted P, Emery J. Improving cancer outcomes: better access to diagnostics in primary care could be critical. *Br J Gen Pract* 2011;61:317-8.
- 13 Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer* 2012;106:1262-7.
- 14 Bray F, Znaor A, Cueva P. *Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings*. Lyon: IARC Technical Publication No. 43, 2015.
- 15 Monterde D, Vela E, Cléries M. Los grupos de morbilidad ajustados: nuevo agrupador de morbilidad poblacional de utilidad en el ámbito de la atención primaria. *Atención Primaria* 2016;48:674-82.
- 16 Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:221-7.
- 17 National Institute for Health and Care Excellence. Ovarian cancer: detection in primary care; 2021. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer> [Accessed 03 Mar 2021].
- 18 von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335:806-8.



- 19 Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - population cohort study in the 'no screen' arm of the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol* 2020;158:316-22.
- 20 Altman AD, Lambert P, Love AJ, et al. Examining the effects of time to diagnosis, income, symptoms, and incidental detection on overall survival in epithelial ovarian cancer: manitoba ovarian cancer outcomes (MoCo) study group. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1637-44.
- 21 Murchie P, Adam R, McNair E, et al. Cancer diagnosis in Scottish primary care: results from the national cancer diagnosis audit. *Eur J Cancer Care* 2020;29:e13234.
- 22 Rubin GP, Saunders CL, Abel GA, et al. Impact of investigations in general practice on timeliness of referral for patients subsequently diagnosed with cancer: analysis of national primary care audit data. *Br J Cancer* 2015;112:676-87.
- 23 Murchie P, Smith SM, Yule MS, et al. Does emergency presentation of cancer represent poor performance in primary care? insights from a novel analysis of linked primary and secondary care data. *Br J Cancer* 2017;116:1148-58.
- 24 Barclay M, Gildea C, Poole J, et al. Factors affecting short-term mortality in women with ovarian, tubal, or primary peritoneal cancer: population-based cohort analysis of English national cancer registration data. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:56-65.
- 25 Funston G, Van Melle M, Baun M-LL, et al. Variation in the initial assessment and investigation for ovarian cancer in symptomatic women: a systematic review of international guidelines. *BMC Cancer* 2019;19:1028.
- 26 Ebell MH, Culp MB, Radke TJ. A systematic review of symptoms for the diagnosis of ovarian cancer. *Am J Prev Med* 2016;50:384-94.
- 27 Richards MA. The national awareness and early diagnosis initiative in England: assembling the evidence. *Br J Cancer* 2009;101 Suppl 2:S1-4.
- 28 Neal RD, Tharmanathan P, France B, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? systematic review. *Br J Cancer* 2015;112 Suppl 1:S92-107.
- 29 Topping ML, Falborg AZ, Jensen H, et al. Advanced-stage cancer and time to diagnosis: an international cancer benchmarking partnership (ICBP) cross-sectional study. *Eur J Cancer Care* 2019;28:e13100.
- 30 Kirwan MJM, Tincello DG, Herod JJO, et al. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. *BMJ* 2002;324:148-51.
- 31 Neal RD, Algar VL, Ali N, et al. Stage, survival and delays in lung, colorectal, prostate and ovarian cancer: comparison between diagnostic routes. *Br J Gen Pract* 2007;57:212-9.
- 32 Nagle CM, Francis JE, Nelson AE, et al. Reducing time to diagnosis does not improve outcomes for women with symptomatic ovarian cancer: a report from the Australian ovarian cancer study group. *J Clin Oncol* 2011;29:2253-8.
- 33 Robinson KM, Christensen KB, Ottesen B, et al. Diagnostic delay, quality of life and patient satisfaction among women diagnosed with endometrial or ovarian cancer: a nationwide danish study. *Qual Life Res* 2012;21:1519-25.
- 34 Pla Director d'oncologia. Generalitat de Catalunya Departament de Salut. Infographics, ovary cancer and appendages. Available: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/cancer/recursos-per-a-professionals/estadistiques/sobre-el-cancer/> [Accessed 09 Mar 2021].
- 35 Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
- 36 Recalde M, Manzano-Salgado CB, Diaz Y, et al. Validation of cancer diagnoses in electronic health records: results from the information system for research in primary care (SIDAP) in northeast Spain. *Clin Epidemiol* 2019;11:1015-24.
- 37 Ponjoan A, Garre-Olmo J, Blanch J, et al. How well can electronic health records from primary care identify alzheimer's disease cases? *Clin Epidemiol* 2019;11:509-18.
- 38 Coxon D, Campbell C, Walter FM, et al. The Aarhus statement on cancer diagnostic research: turning recommendations into new survey instruments. *BMC Health Serv Res* 2018;18:677.
- 39 Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 2000;89:2068-75.

Objectiu 2

Proposar estratègies capaces de millorar la precisió diagnòstica i l'atenció a les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prehospitalària, a partir de les experiències de les pacients en les seves interaccions amb el sistema sanitari i de les reflexions dels professionals que les atenen.

ARTICLE 2

Experiències de les dones al llarg de la ruta diagnòstica del càncer d'ovari a Catalunya: un estudi qualitatiu

RESUM

Introducció: La detecció precoç dels símptomes i el diagnòstic ràpid del càncer d'ovari es consideren punts claus a l'hora de millorar les experiències i els resultats de les pacients.

Objectiu: Entendre les experiències i les interaccions de les dones amb el sistema sanitari durant el procés diagnòstic del càncer d'ovari, per identificar potencials estratègies de millora.

Mètodes: Estudi qualitatiu exploratori descriptiu amb enfocament fenomenològic. La informació s'obtingué mitjançant la realització d'entrevistes semiestructurades de dones amb càncer d'ovari sobre les seves experiències durant l'etapa prèvia al diagnòstic en els anys 2016-2017. Mostra: 24 dones amb càncer d'ovari, escollides mitjançant un mostreig intencional per aconseguir la màxima variabilitat discursiva. Es va fer servir l'anàlisi de contingut temàtic per extreure temes i subtemes de les dades de l'entrevista.

Resultats: Es van identificar tres temes i nou subtemes: 1) Retard de les dones en la valoració dels canvis corporals i la cerca d'ajuda, sigui per desconeixements dels símptomes de sospita, barreres relacionades amb el gènere o falsa tranquil·litat dels resultats negatius de les proves. 2) Oportunitats perdudes en les trobades amb els professionals sanitaris, a causa de l'atribució errònia dels símptomes, la subestimació de la gravetat i necessitat de validació i legitimació o per proves inadequades i/o resultats falsos negatius i 3) Ús de recursos i vies diagnòstiques alternatives, incloses les medicines complementàries/alternatives, l'accés a l'assistència sanitària privada i la disparitat en la

capacitat de presa de decisions de les dones sobre la seva salut en funció de les desigualtats socioeconòmiques.

Conclusió: El diagnòstic retardat del càncer d'ovari té les seves arrels tant en factors individuals (manca d'alfabetització sanitària, reticència a buscar ajuda) com en problemes sistèmics (manca de precisió diagnòstica i accés limitat a proves i derivacions). Són necessaris més estudis per avaluar fins a quin punt els rols tradicionals de gènere i les desigualtats socioeconòmiques condicionen la capacitat de les dones per gestionar la seva pròpia salut i per interactuar amb els professionals de la salut i el sistema sanitari.

Women's experiences along the ovarian cancer diagnostic pathway in Catalonia: A qualitative study

Carmen Vela-Vallespín GP^{1,2} |
Laura Medina-Perucha PhD, Postdoctoral Researcher^{3,4} |
Constanza Jacques-Aviñó MPH, PhD, Researcher^{3,4} |
Núria Codern-Bové PhD, Professor, Researcher^{5,6} |
Meggan Harris MSc, Independent Research Assistant⁷ |
Josep M. Borrás MPH, PhD, Professor, Researcher⁸ |
Mercè Marzo-Castillejo PhD, Researcher⁹

¹Primary Health Care Center Riu Nord i Riu Sud, Catalan Health Institut, Barcelona, Spain

²Research Support Unit Metropolitana Nord, University Institute for Primary Health Care Research (IDIAP) Jordi Gol, Catalan Health Institute, Barcelona, Spain

³Unitat Transversal de la Recerca, Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

⁴Unitat Transversal de la Recerca, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Spain

⁵Department of Nursing, Escola Universitària d'Infermeria i Teràpia Ocupacional de Terrassa, Universitat Autònoma Barcelona, Barcelona, Spain

⁶Evaluation and Qualitative Research, ÀreaQ, Barcelona, Spain

⁷Independent Researcher, Valencia, Spain

⁸Department Clinical Sciences, Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), University of Barcelona, Barcelona, Spain

⁹Research Support Unit Metropolitana Sud, University Institute for Primary Health Care Research IDIAPJordi Gol, Barcelona, Spain

Correspondence

Mercè Marzo-Castillejo, PhD, Research Support Unit Metropolitana Sud, University Institute for Primary Health Care Research (IDIAP) Jordi Gol, Catalan Health Institut, Bellaterra 41, Cornellà de Llobregat, Barcelona 08940, Spain.
Email: mmarzoc@gencat.cat

Funding information

Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS), Grant/Award Number: Health Plan Catalonia 2016-2020 /SLT002/16/00200; Catalan Institut of Health. Northern Territorial Health Management Area, Grant/Award Number: Predoctoral grant

Abstract

Background: Early detection of symptoms and prompt diagnosis of ovarian cancer are considered important avenues for improving patient experiences and outcomes.

Methods: This qualitative study used a phenomenological approach to perform patient interviews, collecting individual accounts of the prediagnostic phase in women diagnosed and treated for ovarian cancer in 2016–2017. Purposive sampling was used to obtain a diverse sample of 24 participants, while thematic content analysis was used to extract themes and subthemes from interview data.

Results: Three themes and nine subthemes were identified. The first theme was women's delay in recognizing symptoms and seeking care, with subthemes on the lack of knowledge about early signs of ovarian cancer, gender-related barriers and false reassurance from negative test results. A second theme was missed opportunities during healthcare encounters, due to misattribution of women's symptoms by their physicians, underestimation of symptom severity and need for mediation and inadequate tests and/or false negative results. Finally, interviews

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2022 The Authors. *Health Expectations* published by John Wiley & Sons Ltd.

highlighted the use of resources and alternative healthcare pathways, including complementary/alternative medicines, access to private health care and women's capacity for action and decision-making (agency) about their health.

Conclusion: Delayed diagnosis of ovarian cancer is rooted in both individual factors (lack of health literacy, reluctance to seek care) and systemic issues (missed opportunities in healthcare encounters, access to timely specialist care). Further research is needed to investigate the extent to which traditional gender roles and socioeconomic inequalities condition women's ability to manage their own health and to interact with health professionals and the health system.

Patient and Public Contribution: In addition to the patient participation during the interviews, one author was a representative of a patient association.

KEYWORDS

early detection, healthcare seeking, ovarian cancer, prehospital care, primary health care, qualitative research, women

1 | INTRODUCTION

Ovarian cancer is the eighth most common tumour in Europe and the gynaecological tumour with the highest mortality.¹ Estimates of age-standardized 5-year net survival generally range from 30% to 50%, figures that have held steady over the past two decades.² Tumour stage at diagnosis is an important factor determining the patients' survival, which is threefold higher in women diagnosed at Stage I compared to Stages III–IV. Unfortunately, most women and other people with ovaries are diagnosed with Stage III or Stage IV cancer.

Ovarian cancer develops mainly in women aged 55 years or older. Genetic factors (BRCA mutations) greatly increase the risk,³ while other determinants include age, obesity, first pregnancy after age 35 and nulliparity. In contrast, breastfeeding and oral contraceptives have a protective effect, especially the longer the pills are used.³

Given the survival benefits of early diagnosis and the absence of any effective screening test for ovarian cancer,⁴ focusing on detecting symptomatic cases as soon as possible may improve the odds of early diagnosis and successful treatment. However, the symptoms of ovarian cancer can vary from person to person, and these can be decisive for diagnosis.⁵ Ovarian cancer most commonly presents as vague and nonspecific abdominopelvic and urinary symptoms, and women often interpret these as normal changes associated with ageing, menopause or stress.^{6–8}

The Model of Pathways to Treatment is a conceptual framework for understanding diagnostic and treatment pathways in people with symptomatic cancer.⁹ It identifies five key events in the pathway to care: detection of bodily changes, perceived reasons to discuss symptoms with a health care provider, first consultation with a health care provider, diagnosis and start of treatment. The four intervals between these events are defined as the appraisal, help-seeking, diagnostic and pretreatment intervals. The patient interval,

encompassing the appraisal and help-seeking intervals, is one of the most important sources of diagnostic delay.¹⁰

Systematic reviews identify symptom knowledge, interpretation of symptoms as cancer-related, and beliefs about cancer as three (likely universal) predictors of help-seeking.^{10,11} Individuals with lower literacy and socioeconomic levels often have lower symptom knowledge and more fatalistic beliefs about cancer.¹¹ Additionally, gender appears to be an important barrier to help-seeking and delayed cancer presentation.^{11,12} The World Health Organization (WHO)¹³ points out that gender norms, socialization, roles and differences in power relations contribute to differences in perceiving diseases, in health behaviours and in access to health services. However, the available systematic reviews show that most studies focus on breast cancer, while the evidence for ovarian cancer remains relatively sparse.¹⁰

The estimated interval from first noticing ovarian cancer symptoms to receiving a diagnosis varies widely by country.¹⁴ Delays between the first consultation with symptoms and the diagnostic confirmation and treatment initiation are broadly attributed to the general practitioner (GP) and the healthcare system.¹⁵ The cancer diagnostic process is often complex, involving different levels of care and it varies significantly with different healthcare models.¹⁵ Gatekeeper systems have been associated with better quality of care but also with longer diagnostic intervals.^{16,17} An audit of 513 women diagnosed with ovarian cancer in 2013–2014 in Catalonia confirms that long diagnostic intervals are also the norm in this setting, but it did not show an impact on 5-year survival.¹⁸ Nevertheless, shortening the interval in ovarian cancer diagnosis remains a key goal for improving quality of care, women's experiences and psychological well-being¹⁹ and cancer outcomes.^{20,21}

In recent years, qualitative research has emerged as a useful method for an in-depth exploration of the cancer diagnostic pathway. In our setting, few studies have assessed how women experience

ovarian cancer before diagnosis. A phenomenological approach offers the opportunity to effectively capture patterns of meaning from their accounts. The aim of our study is to understand women's experiences of ovarian cancer diagnosis and their interactions with the healthcare system to identify avenues for improving care at the prediagnostic stage in people with ovarian cancer in Catalonia.

2 | METHODS

2.1 | Study design and setting

To gain a comprehensive insight into women's experiences of the ovarian cancer diagnostic process, a descriptive qualitative exploratory study was conducted using in-depth, semistructured, individual interviews, underpinned by a phenomenological approach. Phenomenology aims to explain how individuals give meaning to social phenomena through their lived experience, using a rigorous description of experiences and their detailed analysis to understand how these meanings are created.²² The present study was conducted according to the criteria for reporting qualitative research (COREQ).²³

This study was carried out in public-sector primary health care in Catalonia. The Catalan Health Service is a national health system model. Primary health care is the gatekeeper to specialist services; however, users may directly present to the emergency department and to sexual health and reproductive care centres (known as ASSIR clinics according to the Catalan acronym). The ASSIR clinics, usually located within primary healthcare centres, follow a one-stop-shop approach, bringing together family planning, prenatal care and preventive and health promotion activities, as well as diagnosis, treatment and follow-up of gynaecological pathologies, including cancer. Around 25% of Catalan public health care users also have private health insurance.²⁴

2.2 | Study participants and recruitment

The sampling frame for patients consisted of women diagnosed with primary ovarian cancer in 2016–2017 who had completed the first phase of treatment with a curative intent (cytoreduction plus chemotherapy) in the Catalan public healthcare system. Participation was on a voluntary basis. Purposive sampling was used to ensure discursive diversity of the participants' characteristics: age, educational level, occupation, geographical residence and hospital level.²⁵ These characteristics were used to construct 12 participant profiles, and the sample size was estimated at 24 participants, 2 for each discourse profile. A total of 29 women were recruited by general gynaecologists, oncologists and GPs based on their perceived interest. The interviewer called the women, explained the study objectives and researchers' role and set an interview date. Twenty-four agreed to participate, four did not meet inclusion criteria and one refused due to scheduling conflicts. Data saturation was reached with a sample size of 24 participants.

Women's age ranged from 40 to 77 years. Five had university studies, and 13 had stopped their schooling at the primary level. Fourteen lived in urban areas, while five were from rural areas.

As for their medical history, nine women had a family history of cancer, including one who carried the BRCA mutation. Two thirds of the women had regular gynaecological check-ups (ASSIR or private) for routine preventive care or for benign pathologies like ovarian cysts, myomas or endometriosis. The diagnostic intervals ranged from 10 days to 12 months. Most were diagnosed in the private setting, seven through their GP and six in the emergency department. See Table 1 for further details on participant characteristics.

2.3 | Data collection

A semistructured interview guide was developed, comprising an initial section to elicit women's narrative experiences followed by a set of semistructured questions to ensure the collection of basic data around the key points and time intervals defined in the Aarhus Declaration for Early Cancer Diagnosis Research¹⁵ (Supporting Information: Box 1). The interview questions were discussed within the multidisciplinary research group, which included professionals from primary care, nursing, political science, sociology and epidemiology, plus a patient from the Association of People Affected by Ovarian Cancer (ASACO).

Sociodemographic data, gynaecological history and family history of cancer were collected on recruitment. Two experienced female qualitative methodologists conducted the interviews (N. C. B. and A. C. C.), which took place in early 2017. They were usually in the woman's home to favour a more personal and in-depth response, with no supervision by clinicians, and they lasted approximately 60 min and were audio recorded.

2.4 | Data analysis

All interviews were transcribed verbatim and anonymized (N. C. B.). Thematic content analysis was performed to identify, analyse, organize and report the preliminary themes across the data.^{27,28} Interviewing continued until no new themes were identified, and data were considered rich and saturated. One researcher (C. V. V.) verified transcripts against original audio data, and several authors closely examined the data to identify and agree on the key themes (C. V. V., M. M. C., L. M. P., C. J. A.).

Atlas ti software. 7.5.18 was used to import the text file into the software and analyse the data. All other co-investigators sense-checked the transcripts to ensure they reflected the research objectives, and the research team discussed the data to develop an initial coding scheme. Through an iterative process and frequent discussions, the research group identified three key themes that addressed women's experiences, staying as close as possible to the source material. The main findings are described and presented along these lines.

TABLE 1 Patient characteristics

Case	Age	Highest education obtained	Residence ^a	Gynaecological history	Gynaecological history	Health service entry point	Months to diagnosis
1	51	University	City	No	No	GP	3
2	51	University	City	Myomas, HPV, regular check-ups	Sister—ovarian cancer	Gyno (pub.)	3
3	75	University	City	Ovary removal, 1996; check-ups every 2–3 years	No	GP	2
4	77	Primary	Village	No	Mother died of cancer; sister—ovarian cancer; sister and son—brain cancer	GP	12
5	70	Primary	Village	No	Maternal grandmother—ovarian cancer; paternal side—several cancers	ED	10–12
6	50	Secondary	Village	Ovarian cyst; check-ups in public healthcare every 6 months	No	Gyno (pub.)	8
7	59	University	Town	Endometriosis, 1990; check-ups every 2–3 years	Father and brother—died of cancer	ED	2
8	68	Secondary (Year 10) ^b	Town	Myomas, hysterectomy (age 37); priv. check-ups	No	Gyno (priv.)	2
9	61	Primary	Village	Annual check-up (priv.)	No	Gyno (priv.)	3
10	62	Primary	City	Check-up every 3–4 years	No	GP	9
11	58	Primary	City	No	No	Gyno (priv.)	3
12	40	Primary	Village	Breast cancer	No	GP	1
13	53	Primary	City	Annual check-up (priv.)	No	Gyno (priv.)	2
14	76	Primary	Town	No	Sister—died breast cancer	ED	3
15	61	Primary	Town	Bi-annual check-up	No	ED	4
16	58	Primary	City	Ovarian cysts; annual check-up (priv.)	No	Gyno (priv.)	1
17	49	Secondary (Year 10) ^b	City	Annual check-up (priv.); BRCA gene	Paternal grandmother and aunt—ovarian cancer	Gyno (priv.)	7
18	54	Secondary	Town	Annual check-up (priv.)	No	Gyno (priv.)	5
19	53	Primary	City	No	No	ED	1
20	62	Secondary (Year 10) ^b	City	No	Grandmother—leukaemia; grandmother—breast cancer	GP	2
21	69	Primary	City	Breast cysts, revision every 6 months	Mother—biliary tract cancer	ED	5.5
22	65	Primary	City	No	No	GP	0.5

TABLE 1 (Continued)

Case	Age	Highest education obtained	Residence ^a	Gynaecological history	Gynaecological history	Health service entry point	Months to diagnosis
23	45	Secondary (Year 12) ^b	City	Ovarian cysts, myomas (2003); private check-ups	No	Gyno (priv.)	0.33
24	59	University	City	Fibrocystic breasts; myomas; private check-ups; annual ultrasound	Father—died prostate cancer; maternal aunt—breast cancer	Gyno (priv.)	1

Abbreviations: ED, emergency department; GP, general practitioner; HPV, papillomavirus.

^aCity: pop. > 50,000; town: pop. 10,000–50,000; villages: pop. < 10,000 (2017 census data).²⁶

^bMandatory secondary education is to Year 10 (age 16), followed by 2 years of preuniversity studies (to age 18).

2.5 | Informed consent statement

Before beginning the interviews, participants were given the opportunity to ask questions or voice concerns, and all signed informed consent.

3 | RESULTS

Three key themes were identified in the analysis: (1) delay in recognizing bodily symptoms as serious and in seeking timely care; (2) missed opportunities for women during healthcare encounters and (3) use of resources and alternative healthcare pathways. These themes encompassed nine subthemes.

3.1 | Delay in recognizing bodily symptoms as serious and in seeking timely care

3.1.1 | Lack of knowledge about early signs and symptoms of ovarian cancer

Most women were unaware of or disregarded the symptoms associated with ovarian cancer, such as abdominal distension, bloating and pressure in the abdomen and pelvis. Only some women with a family history of ovarian cancer were particularly concerned about their symptoms in relation to ovarian cancer.

...and only later did I realise I had the typical symptoms, which is that you eat and feel full right away. (P9)

3.1.2 | Gender-related barriers

Women tended to normalize their symptoms or attribute them to their gender and age or to natural processes such as menopause.

Consequently, the response to symptoms, in some cases, included self-management and or self-medication, which delayed consultation with health professionals. Some women attributed the symptoms to psychological causes, such as the stress of caring for a sick child or elderly parents, or to the psychological impact of retiring from work.

I thought it was gas and started taking Aerored [a gas remedy]. My belly swelled a little bit, at that time I was very nervous, I was taking care of my mother with Alzheimer's, maybe it was the nerves. (P36)

I started spotting a little, as if it were a period. I didn't think much of it and blamed it on an argument I'd had with my son. (P26)

In many cases, women were used to having abdomino-pelvic discomfort and tolerated it without going to the doctor, either because they suffered or had suffered from menstrual cramps or in some cases because they had been diagnosed with fibromyalgia. The symptoms that caused the most alarm among women were progressive abdominal distention and postmenopausal bleeding.

I had painful menstrual cramps ... I was wearing an intrauterine device, and the periods are very painful and I didn't insist. (P21)

In some cases, women reported waiting a year or more to go to the doctor's office, prioritizing their work activity, presenting to health services only when their symptoms worsened and were severe enough to interfere with daily life.

I went to Portugal for work, when I arrived, I said to myself: you should have gone to the emergency room instead of going on a trip. (P1)

One of the participants, who had suffered from breast cancer and had a young daughter and a sick father, was told by her gynaecologist that there was a high suspicion of malignant ovarian tumour. The patient refused to undergo surgery because she prioritized having another child over confirming the cancer. Despite her doctors' opposition, the patient did not change her mind until her father died and the symptoms became unbearable.

They decided to perform surgery, but I was not ready, and I refused the operation, I said that I wanted to be a mother again and I stayed like that for almost two years. (P15)

Friends and family members of some interviewees advocated for their well-being and convinced them to seek medical care. The support of friends and family was crucial in validating women's concerns about their symptoms and overcoming their fears, especially embarrassment and fear of cancer.

When the spotting didn't stop, my friends said I had to go to the doctor. (P26)

3.1.3 | False reassurance because of negative check-up

Many women reported undergoing gynaecological examinations through their private health insurance or ASSIR, in some cases to monitor benign gynaecological pathologies (e.g., myomas, endometriosis) and in others for annual or biannual preventive check-ups. Receiving a negative result in periodic follow-up tests or a normal result on cervical screening reassured women that they were free of gynaecological disease, and this led them to disregard symptoms and forego consultations with other specialists.

In May, I had an ultrasound and an annual Pap smear ... I had an episode of more severe menstrual pain ... as if I had a stone in the lower part, and I decided to go to the private urologist. (P21)

3.2 | Missed opportunities for women during healthcare encounters

3.2.1 | Misattribution of women's symptoms by their physicians

Some participants, once they recognized the bodily changes and the need to seek medical help, reported inadequate diagnostic guidance

from their primary care physician, who did not even suspect a gynaecological pathology. Several women were repeatedly treated for urinary tract infections. In one case, a woman consulted the ASSIR about her symptoms, and the attending physician considered that the symptoms were due to a yeast infection brought on by antibiotics prescribed for cystitis.

My GP always treated me with antibiotics and never sent me to a specialist, even when I asked for it. At the same time, the reproductive health clinic kept treating me for a yeast infection. (P4)

In one case, the woman's discomfort was even attributed to a depressive disorder, and her doctor prescribed psychotropic drugs.

I couldn't even stand up, couldn't walk, and I went to the GP, and I said, 'Send me someplace, I'm so sick it's depressing me!' And he goes and says, 'Take this for the depression and you'll see how you feel better'. (P4)

3.2.2 | Underestimation of severity of symptoms and need for medication

Some women repeatedly consulted their primary care physician for persistent symptoms. They agreed that their GPs did not have time for them or did not take their concerns seriously enough.

I started to swell.... But it didn't hurt, I was just bearing weight, walking and holding on. I went to the doctor and he said I had nothing: 'Nothing, nothing, you have nothing, it's perfect...'. (P18)

Some women, especially those who were older and less educated, needed their social network's support for health professionals to validate their symptoms and agree to investigate them. In some cases, a family member (especially adult sons) intervened directly, accompanying the women to the health centre, validating their discomfort and insisting on the seriousness of their condition to obtain a referral to secondary care or hospital emergency departments.

My son and daughter came with me and said: 'Hey, do me a favour and give us a referral to take my mother to the emergency department [to the hospital]'. 'Ah, but your mother is fine, her belly is fine, blah, blah, blah'. 'I don't care, I know my mother, and something is wrong'. They gave us the paper and we went to the hospital. (P18)

3.2.3 | Inadequate tests and/or false negative results

In one case, a colonoscopy was requested due to recurrent abdominal pain, which of course did not lead to a diagnosis of ovarian cancer. In another case, although a transvaginal ultrasound was requested, the result was interpreted as negative. Such circumstances can clearly prolong diagnostic intervals by providing (temporary) false reassurance despite the persistence of the symptoms.

In May, I had an ultrasound and an annual Pap smear ... and I told him [the gynaecologist] again that I had discomfort ... he said that everything was fine and that I should calm down. (P21)

3.3 | Use of resources and alternative healthcare pathways

3.3.1 | Use of complementary/alternative medicines

Some young women interpreted their symptoms as 'normal', choosing to self-manage using naturopathic treatments and alternative medicines.

Over the last month I've had a feeling of being full, and I used alternative medicine treatments to clean out my body. (P9)

In one case, a woman with a previous history of cancer, unable to cope with a second neoplasm, and against the advice of health professionals, resorted to alternative medicines to avoid biomedical therapies.

They decided to operate but ... I wanted to fight to be a mother. I took other ways, I took alternative therapies, and so I was holding on for two years. (P15)

3.3.2 | Access to private health care

Women with private health insurance had regular gynaecological check-ups, and if any worrisome symptoms appeared, they had direct and rapid access to their usual private specialists. In some cases where the suspected diagnosis was confirmed in private practice, gynaecologists (many of whom combine public and private practice) used their professional networks to streamline referral to a tertiary public hospital for treatment of ovarian cancer.

My son and daughter-in-law went to a gynaecologist we know in Barcelona ... three days later we went to

the hospital and there were three doctors waiting for me in the consultation room. (P4)

In contrast, some women who struggled to get a diagnosis or faced long waiting lists for tests or referrals from their primary care centre opted to go to a private practice on the advice of their children, fully assuming the physicians' fees and the cost of complementary tests.

Others, without the means to access private care and in the absence of a response to their health problems from primary care physicians, used the hospital emergency department as a shortcut to quickly access care. On several occasions, this avenue facilitated the process for diagnosing ovarian cancer, but in other cases, the fragmentation of care caused delays and made it even more difficult to suspect cancer.

I went to the doctor almost every week. He wouldn't send me to any specialist, and then I felt so bad that I went to the hospital two or three times. (P4)

3.3.3 | Women's capacity for action and decision-making (agency) about their health

One participant was a university-educated woman who was comfortable searching for information through the Internet and finding resources through the public health network. After being discharged from the emergency department of the county hospital with a suspicion of ovarian cancer, she adopted a proactive attitude and managed to be seen at the tertiary hospital of her choice.

I found out ... and I picked up the phone and made an appointment: 'It looks like I have ovarian cancer and I would like a visit with a gynaecological oncologist' ... and they gave it to me on the same Thursday. (P9)

However, this was not a common experience. Many women reported that, beyond face-to-face consultation with their physicians, they and their families had difficulty navigating the healthcare system due to poor information, for example, in making follow-up appointments or obtaining diagnostic test results.

...I have been waiting for an ultrasound since August and they haven't called me. (P13)

4 | DISCUSSION

This qualitative study identified three key themes and nine subthemes. The first theme was women's delay in recognizing bodily symptoms as serious and in seeking timely care, with subthemes on the lack of knowledge about early signs of ovarian cancer, gender-related barriers, and false reassurance from a negative check-up.

A second theme was missed opportunities during healthcare encounters, due to misattribution of women's symptoms by their physicians, underestimation of symptom severity and need for medication and inadequate tests and/or false negative results. Finally, interviews highlighted the use of resources and alternative healthcare pathways, including the use of complementary/alternative medicines, access to private health care and women's capacity for action and decision-making (agency) about their health.

4.1 | Comparison with findings from other studies

4.1.1 | Delay in recognizing bodily symptoms as serious and in seeking timely care

Numerous studies have examined factors affecting the length of the appraisal and help-seeking intervals for cancer in general^{12,29} and ovarian cancer in particular.^{30–33}

Most women in our study expressed a lack of knowledge regarding the symptoms they were experiencing and shared concern that their symptoms had not aroused suspicion earlier, which is largely consistent with the literature.^{30–33} The presence of abnormal vaginal bleeding is associated with prompt help-seeking,¹⁸ while common and sometimes vague symptoms, such as bloating, pelvic or abdominal pain, difficulty eating or feeling full quickly and urgent or frequent urination, did not usually raise any red flags.^{6,31,32} Some studies have highlighted the low level of awareness of ovarian cancer among the general public,^{31,32} suggesting that if women were able to recognize symptoms of ovarian cancer, this might increase their own suspicion of a malignancy and shorten the help-seeking interval.³²

As in other studies, our participants struggled to balance specific bodily sensations with aspects of their life-worlds (individual, social, perceptual and practical experiences) before consulting a medical doctor.³⁴ The normalization of initial symptoms acted as a barrier to help-seeking³² and may be explained, in part, by the subtlety and nonspecificity of early signs of ovarian cancer and by the fact that these often coincide with perimenopausal changes. Women would benefit from gaining more knowledge of the disease and confidence in their own observations of bodily changes¹² through the promotion of body awareness and health literacy.³⁵

Our participants had competing responsibilities related to work and to caring for children, grandchildren and elderly parents, which they frequently prioritized over self-care, a deeply rooted sociocultural issue among women. In this context, as in other studies,^{29,30,32} women demonstrated a high capacity for disregarding bodily changes and tolerating symptoms, which kept them from seeking medical attention until symptoms become severe and impossible to ignore.

Help-seeking for gynaecological cancer symptoms differs from that for other illnesses because of fears associated with embarrassment of the affected body part and with the perception of cancer itself.¹² Women of all ages often experience anxiety and fear before and during a pelvic examination due to the invasive nature of the

procedure.³⁶ Prior experiences of gynaecological violence—situations unfortunately often normalized and rendered invisible—could help explain emotional barriers to help-seeking for some women. However, in our interviews, women did not openly express feelings of shame or embarrassment about undergoing a pelvic examination.

In the interviews, only one woman acknowledged fear of cancer and the consequences of treatment, specifically in relation to loss of fertility, which led her to refuse the recommended treatment. Other fears noted in the literature (though not explicitly mentioned by our participants) include fear of change in body image and the sudden arrival of menopause, which can lead to a feeling of loss of female identity, with possible repercussions on their sexual life and that of their partners.³⁷

Validation and legitimization of help-seeking by the media or by friends and family is known to reduce women's concern about being labelled as time-wasters¹² and helps them overcome feelings of shame and fear around the disease and its consequences. In contrast to other studies,^{30,32} in our interviews, women did not express concern that their complaints were inappropriate or trivial, suggesting that fears about wasting their doctor's time were not a barrier to seeking help.

In our study, as described elsewhere,^{38,39} normal test results contributed to a false sense of security and delay in seeking care. Even when patients underwent routine investigations and appropriate medical check-ups, ovarian cancer often went undetected. There is a widespread belief that a negative Pap or papillomavirus test result excludes any type of gynaecological tumour; however, screening is only effective for cervical cancer, not for other forms of gynaecological cancer.³²

4.1.2 | Missed opportunities for women during healthcare encounters

On a woman's first presentation with nonspecific abdominopelvic or urinary symptoms, primary care physicians will rarely suspect ovarian cancer because, fortunately, it rarely turns out to be cancer.^{5,40} Many physicians tended to ignore or normalize the symptoms or misattribute them to urological or digestive causes. This misattribution may be explained to some extent by the low incidence of the tumour and hence the lack of previous knowledge and experience, making it imperative to train and sensitize health professionals to be able to recognize and promptly manage ovarian cancer symptoms. However, as confirmed by other studies,⁴¹ physicians' requests for and interpretation of the information necessary for diagnosis may also be conditioned by stereotypes, prejudices and their preconceived notions regarding women. Specifically, sexism and ageism can negatively impact how health professionals approach the diagnostic process,^{41,42} normalizing symptomatology and hindering optimal assessment and clinical reasoning,³⁹ which partly explains the disparity in care.^{41,42}

As is the case with some of our interviewees, omission or delay in the diagnosis of ovarian cancer may also be due to the existence of various biases inherent to healthcare practice, for example, anchoring bias (focusing exclusively on a single piece of information), availability bias (relying too much on already known or readily available information) and confirmation bias (tendency to seek information that supports preconceived ideas).³⁹ As described elsewhere, these attitudes and practices, together with the lack of knowledge about this cancer and the difficulty of some physicians to overcome communication problems, could affect the initial evaluation of women with ovarian cancer and lead to misdiagnosis.⁴³

Some of our patients, in a situation of great vulnerability due to the persistence or recurrence of their symptoms, recounted that their GPs did not recognize or respond to their problems despite repeated care encounters. Health professionals, who have historically been attributed a role of authority within the doctor-patient relationship, may be reluctant to change their diagnostic orientation. In this situation, some patients turn to their social network, friends and children, preferably male, to validate the severity of their symptoms and obtain appropriate medical care, challenging the power dynamics established around the physician. Avoiding similar situations in daily practice would imply, as suggested by others,³⁵ a change in the approach to physician-patient relationships, facilitating bidirectional communication, interactions based on empathy, respect for the subjective experiences of users and shared decision-making.

For some women in our study, missed opportunities were related to the performance and interpretation of diagnostic tests by practitioners.^{38,39} This can occur when suspicion of cancer is correctly raised but decisions about planned investigations are suboptimal or inadequate. Such scenarios may be more likely for cancers that share common symptoms (e.g., an abdominal symptom is investigated with a colonoscopy that is negative, and this finding is initially interpreted as a 'diagnostic closure'). This circumstance can clearly prolong the diagnostic interval and represents a missed opportunity for an accurate diagnosis. However, when the correct tests have been performed, but the results are falsely interpreted as negative without adequate backup reassurance or re-evaluation mechanisms in place, the difficulties around diagnosis are compounded.³⁹

4.1.3 | Use of resources and alternative healthcare pathways

Several studies have examined the use of alternative/complementary medicines.⁴⁴ For one woman in our study, the use of these treatments was related to the normalization of symptoms and her consequent desire to self-manage, while another questioned the appropriateness of biomedical treatments and the authority of the doctor to control her health. In the latter case, the woman's personal history of cancer and possibly a limited social network is likely to have conditioned her response.

Our participants showed individual differences in their capacity and opportunity to seek alternative diagnostic pathways (mainly

through the private healthcare sector), rooted in their socioeconomic conditions and social networks. Women without the means to access private care came into conflict with professionals and the health system when their problems were not addressed. Lack of trust in their referring physicians, as reflected in other studies,³⁵ often translates into the 'transgression' of established norms within health systems, for example, presenting to the emergency department without a physician's express indication or refusing the prescribed treatment.

Although the present study focused on women's experiences during the prediagnostic stage, the challenges of navigating a complex healthcare system also continue through the diagnostic, treatment and survival phases. In addition to aspects related to gender,⁴⁵ we observed differences rooted in health literacy and in how women process information and make decisions about their care, with implications for the patient experience and health disparities.

4.2 | Strength and limitations

This study focused on the narratives of women diagnosed with ovarian cancer. The experiences described were in a system based on the gatekeeper model, so they may not be generalizable to other populations or healthcare settings. However, the saturation of the sample data was achieved without new issues arising, and this supports the validity of our findings, which could have implications for many other cancers that affect women in settings similar to ours. In addition, the interview script was agreed upon by all members of the research team, including the representative of a patients association (ASACO).

Nevertheless, the study has some limitations. We excluded women with very advanced ovarian cancer, whose ill health would have limited their ability to contribute. Moreover, sampling was done without regard to socioeconomic status, comorbidities or race/ethnicity. However, published studies have not found important differences in marginalized people compared to dominant groups.¹²

Health professionals' choices on which patients to invite for interview also introduces a risk of selection bias. Only women who had a good relationship with their current physician at the time of recruitment could participate, even if their previous experiences with other professionals had been unfortunate.

Women's narratives, like any experience, are the result of a process of perception and personal interpretation. In addition, as this is a retrospective study, their recall and interpretation of past events may be affected by their subsequent experiences. It is likely that many women in the interview were not conscious of potential psychological barriers (shame, fear, etc.) when first confronted with symptoms. Moreover, we believe that the initial interview script did not sufficiently probe gender-related issues. Finally, this study took place in the pre-COVID-19 period, when the healthcare panorama was markedly different. However, since the main constraints on the system—time for each patient and access to diagnostic tests—have only been exacerbated by the pandemic, we believe our findings are more relevant than ever.⁴⁶

5 | CONCLUSION

Women with ovarian cancer reported delays in recognizing bodily symptoms, mainly due to lack of knowledge of symptoms and a failure to interpret them as cancer. Competing demands related to work and family appear to be important barriers to timely help-seeking. Our results support the notion that prediagnostic contact patterns in primary health care may hold missed opportunities to diagnose ovarian cancer. The factors identified in this study can be addressed through individual interventions and community information campaigns, including by providing women with information about the symptoms of ovarian cancer and their individual risk based on their personal or family history, encouraging body literacy and promoting women's confidence in their observations of bodily changes. At the same time, active and empathic listening and respect for women's subjective experiences are essential in healthcare consultations, as is encouraging two-way communication and shared decisions. Further research is needed to investigate the extent to which traditional gender roles and socioeconomic inequalities condition women's ability to manage their own health and to interact with health professionals and the health system.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conceiving and designing the study: Mercè Marzo-Castillejo, Carmen Vela-Vallespín, Núria Codern-Bové and Josep M. Borrás. *Obtaining funding and ethical approval:* Mercè Marzo-Castillejo, Carmen Vela-Vallespín and Josep M. Borrás. *Collecting the data:* Núria Codern-Bové. *Analysing the data:* Núria Codern-Bové and Carmen Vela-Vallespín. *Interpreting the data:* Carmen Vela-Vallespín, Mercè Marzo-Castillejo, Laura Medina-Perucha and Constanza Jacques-Aviñó. *Writing the report:* Carmen Vela-Vallespín, Mercè Marzo-Castillejo, Laura Medina-Perucha, Constanza Jacques-Aviñó and Meggan Harris. *Revising the report:* Carmen Vela-Vallespín, Laura Medina-Perucha, Constanza Jacques-Aviñó, Núria Codern-Bové, Meggan Harris, Josep M. Borrás and Mercè Marzo-Castillejo.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the women with ovarian cancer who participated in the study as well as the health professionals who recruited them. We acknowledge the valuable contribution of Àngels Cardona, who assisted in the collection of interview data. We are grateful to Anna Berengera Ossó for comments, editing and suggestions on the manuscript. The project received a competitive research grant from the Generalitat de Catalunya, awarded on the 2016 call under the Health Strategy Action 2016–2020, within the Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS). This was oriented towards planning and coordination, and it defined the general lines of research and innovation in the Department of Health, in line with the priorities of the Health Plan Catalonia 2016–2020 (reference SLT002/16/00200). Carme Vela-Vallespín received a predoctoral grant from the Catalan Health Institute for research training in primary care, in the

Northern Territorial Health Management Area, for research on, 'Evaluation of the care process in women suspected of having ovarian cancer in Catalan primary care'.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of the study are available from the corresponding authors upon reasonable request.

ETHICS STATEMENT

This study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and received ethics approval from the Ethics Committee of the Primary Health Care Research Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), number P17/088. The confidentiality of the participants is guaranteed under the Organic Law on the Protection of Data of a Personal Nature (03/2018, December 5) and in accordance with the provisions of Regulation (EU) 2016/679 of the European Parliament and Council of 27 April on Data Protection (GDPR) and relevant national legislation.

ORCID

Carmen Vela-Vallespín <https://orcid.org/0000-0002-7771-2749>
 Laura Medina-Perucha <http://orcid.org/0000-0002-2981-2614>
 Constanza Jacques-Aviñó <http://orcid.org/0000-0001-8506-780X>
 Núria Codern-Bové <https://orcid.org/0000-0003-0210-7488>
 Meggan Harris <http://orcid.org/0000-0003-0511-5395>
 Josep M. Borrás <http://orcid.org/0000-0001-7330-6308>
 Mercè Marzo-Castillejo <http://orcid.org/0000-0002-1201-3090>

REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387.
2. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet*. 2018;391(10125):1023-1075.
3. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(1):55-62.
4. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2021;397(10290):2182-2193.
5. Koo MM, Hamilton W, Walter FM, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Symptom signatures and diagnostic timeliness in cancer patients: a review of current evidence. *Neoplasia*. 2018;20(2):165-174.
6. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-227.
7. Austoker J. Diagnosis of ovarian cancer in primary care. *BMJ*. 2009;339:b3286.
8. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(4):222-229.

9. Scott SE, Walter FM, Webster A, Sutton S, Emery J. The model of pathways to treatment: conceptualization and integration with existing theory. *Br J Health Psychol*. 2013;18(1):45-65.
10. Petrova D, Okan Y, Salamanca-Fernández E, Domínguez-López S, Sánchez MJ, Rodríguez-Barranco M. Psychological factors related to time to help-seeking for cancer symptoms: a meta-analysis across cancer sites. *Health Psychol Rev*. 2020;14(2):245-268.
11. McCutchan GM, Wood F, Edwards A, Richards R, Brain KE. Influences of cancer symptom knowledge, beliefs and barriers on cancer symptom presentation in relation to socioeconomic deprivation: a systematic review. *BMC Cancer*. 2015;15:1000.
12. Smith LK, Pope C, Botha JL. Patients' help-seeking experiences and delay in cancer presentation: a qualitative synthesis. *Lancet*. 2005;366(9488):825-831.
13. World Health Organisation. Gender and health. 2021. Accessed September 15, 2022. <https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/gender-and-health>
14. Reid F, Bhatla N, Oza AM, et al. The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(2):238-244.
15. Weller D, Vedsted P, Rubin G, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2012;106(7):1262-1267.
16. Rubin G, Vedsted P, Emery J. Improving cancer outcomes: better access to diagnostics in primary care could be critical. *Br J Gen Pract*. 2011;61(586):317-318.
17. Srija P, Hayhoe B, Garg P, Majeed A, Greenfield G. Impact of GP gatekeeping on quality of care, and health outcomes, use, and expenditure: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2019;69(682):e294-e303.
18. Vela-Vallespín C, Manchon-Walsh P, Aliste L, Borrás JM, Marzo-Castillejo M. Prehospital care for ovarian cancer in Catalonia: could we do better in primary care? Retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12(7):e060499.
19. Arden-Close E, Gidron Y, Moss-Morris R. Psychological distress and its correlates in ovarian cancer: a systematic review. *Psycho-Oncology*. 2008;17(11):1061-1072.
20. Prades J, Espinàs JA, Font R, Argimon JM, Borrás JM. Implementing a Cancer Fast-track Programme between primary and specialised care in Catalonia (Spain): a mixed methods study. *Br J Cancer*. 2011;105(6):753-759.
21. Harris M, Vedsted P, Esteve M, et al. Identifying important health system factors that influence primary care practitioners' referrals for cancer suspicion: a European cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022904.
22. Sadala MLA, Adorno RCF. Phenomenology as a method to investigate the experience lived: a perspective from Husserl and Merleau Ponty's thought. *J Adv Nurs*. 2002;37(3):282-293.
23. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19(6):349-357.
24. Government of Catalonia. Ministry of Health. Health Survey of Catalonia Health status, health-related behaviours and use of health services in Catalonia. ESCA 2021 main results. Executive summary. 2021. Accessed November 8, 2022. https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/
25. Durand MA, Chantler T, eds. *Principles of Social Research*. 2nd ed. Open University Press; 2014.
26. Census. Population by municipality. National Statistical Institute [Internet]; 2020. Accessed January 16, 2022. https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710990
27. Braun V, Clarke V. What can "thematic analysis" offer health and wellbeing researchers? *Int J Qual Stud Health Well-Being*. 2014;9:26152.
28. Kiger ME, Varpio L. Thematic analysis of qualitative data: AMEE Guide No. 131. *Med Teach*. 2020;42(8):846-854.
29. Whitaker KL, Smith CF, Winstanley K, Wardle J. What prompts help-seeking for cancer 'alarm' symptoms? A primary care based survey. *Br J Cancer*. 2016;114(3):334-339.
30. Fitch M, Deane K, Howell D, Gray RE. Women's experiences with ovarian cancer: reflections on being diagnosed. *Can Oncol Nurs J*. 2003;12(3):152-159.
31. Brain KE, Smits S, Simon AE, et al. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated delayed presentation in a population sample. *BMC Cancer*. 2014;14:171.
32. Low EL, Whitaker KL, Simon AE, Sekhon M, Waller J. Women's interpretation of and responses to potential gynaecological cancer symptoms: a qualitative interview study. *BMJ Open*. 2015;5(7):e008082.
33. Jelcic L, Brooker J, Shand L, et al. Experiences and health care preferences of women with ovarian cancer during the diagnosis phase. *Psycho-Oncology*. 2019;28(2):379-385.
34. Brandner S, Müller-Nordhorn J, Stritter W, Fotopoulou C, Sehouli J, Holmberg C. Symptomization and triggering processes: ovarian cancer patients' narratives on pre-diagnostic sensation experiences and the initiation of healthcare seeking. *Soc Sci Med*. 2014;119:123-130.
35. Medina-Perucha L, García-Sangenis A, Moragas A, et al. Autonomy, power dynamics and antibiotic use in primary healthcare: a qualitative study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244432.
36. O'Laughlin DJ, Strelow B, Fellows N, et al. Addressing anxiety and fear during the female pelvic examination. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:215013272199219.
37. Boban S, Downs J, Codde J, Cohen PA, Bulsara C. Women diagnosed with ovarian cancer: patient and carer experiences and perspectives. *Patient Relat Outcome Meas*. 2021;12:33-43.
38. Jensen H, Nissen A, Vedsted P. Quality deviations in cancer diagnosis: prevalence and time to diagnosis in general practice. *Br J Gen Pract*. 2014;64(619):e92-e98.
39. Lyrtzapoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. *Br J Cancer*. 2015;112(suppl 1):S84-S91.
40. Hamilton W. Cancer diagnosis in primary care. *Br J Gen Pract*. 2010;60(571):121-128.
41. Singh H, Connor DM, Dhaliwal G. Five strategies for clinicians to advance diagnostic excellence. *BMJ*. 2022;376:e068044.
42. Saposnik G, Redelmeier D, Ruff CC, Tobler PN. Cognitive biases associated with medical decisions: a systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16(1):138.
43. Maximiano-Barreto MA, Luchesi BM, Chagas MHN. Implicit attitudes toward the elderly among health professionals and undergraduate students in the health field: a systematic review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2019;41(4):415-421.
44. Salomonsen A, Ahlén R. Epistemological challenges in contemporary Western healthcare systems exemplified by people's widespread use of complementary and alternative medicine. *Health*. 2018;22(4):356-371.
45. Holden CE, Wheelwright S, Harle A, Wagland R. The role of health literacy in cancer care: a mixed studies systematic review. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259815.
46. Coma E, Guirguet C, Mora N, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and related control measures on cancer diagnosis in

Catalonia: a time-series analysis of primary care electronic health records covering about five million people. *BMJ Open*. 2021; 11(5):e047567.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: Vela-Vallespín C, Medina-Perucha L, Jacques-Aviñó C, et al. Women's experiences along the ovarian cancer diagnostic pathway in Catalonia: a qualitative study. *Health Expect*. 2022;1-12.
[doi:10.1111/hex.13681](https://doi.org/10.1111/hex.13681)

ARTICLE 3

La visió dels professionals sanitaris sobre les experiències de les dones durant el procés diagnòstic del càncer d'ovari: Estudi qualitatiu

RESUM

Introducció: Augmentar la precisió diagnòstica i reduir l'interval diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari constitueixen una prioritat en l'àmbit sanitari i contribueixen a millorar la qualitat de l'atenció, les experiències de les dones i el seu benestar psicològic.

Objectiu: Identificar oportunitats perdudes de diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari en el sistema sanitari públic de Catalunya, mitjançant l'anàlisi de la visió dels professionals sobre les experiències de pacients amb càncer d'ovari.

Disseny: Estudi qualitatiu exploratori-descriptiu, amb dos grups focals.

Emplaçament: Atenció Primària, novembre de 2017.

Participants: 34 professionals seleccionats a partir d'un mostreig teòric: 21 metges de família, 8 professionals de centres de salut sexual i reproductiva i 5 ginecòlegs d'hospital.

Mètodes: Els participants van reflexionar i debatre diferents itineraris de processos diagnòstics de dones amb càncer d'ovari exposats amb l'ajuda de 3 fluxogrames elaborats a partir dels relats obtinguts d'entrevistes a pacients. Es va fer una anàlisi de contingut temàtic.

Resultats: Es van identificar 3 temes amb diversos subtemes: 1) Manca de sospita diagnòstica (desconeixement dels símptomes, obviar l'anamnesi i exploració física, fragmentació de l'atenció i biaixos i prejudicis); 2) Dificultats per activar el procés diagnòstic (accés limitat a proves, accessibilitat desigual a ginecologia, i manca de seguiment) i 3) Absència de circuits ràpids preestablerts.

Conclusions: Els resultats mostren una visió de les dificultats del diagnòstic precoç de les dones amb càncer d'ovari en el nostre àmbit. Creiem que la seva identificació permetrà l'elaboració d'estratègies per millorar la precisió diagnòstica i la qualitat de l'atenció en les dones amb càncer d'ovari en el nostre entorn.



ORIGINAL

La visión de los profesionales sanitarios del proceso diagnóstico de las mujeres con cáncer de ovario en Catalunya: estudio cualitativo



Mercè Marzo-Castillejo^{a,*}, Carmen Vela-Vallespín^b, Juanjo Mascort Roca^c, Carolina Guiriguet Capdevila^d, Núria Codern-Bové^e y Josep M. Borrás^f

^a Unitat Suport a la Recerca Metropolitana Sud, Institut Català de la Salut (ICS); Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAPJGol), Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b CAP Riu Nord i Riu Sud, Institut Català de la Salut (ICS), Santa Coloma de Gramenet, Barcelona; Unitat Suport a la Recerca Metropolitana Nord, Institut d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAPJGol), Mataró, Barcelona, España

^c CAP Florida Sud, Institut Català de la Salut (ICS), Hospitalet de Llobregat, Barcelona; Departament de Ciències Clíniques, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^d Sistema d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària (SISAP), Institut Català de la Salut (ICS), Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^e Escola Universitària d'Infermeria i Teràpia Ocupacional de Terrassa, Terrassa, Barcelona; Universitat Autònoma Barcelona. ÀreaQ (Evaluation and Qualitative Research), Barcelona, España

^f Departamento de Ciencias Clínicas, Universidad de Barcelona; Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

Recibido el 23 de enero de 2023; aceptado el 14 de marzo de 2023

PALABRAS CLAVE

Investigación cualitativa;
Cáncer de ovario;
Profesionales sanitarios;
Atención primaria;
Atención prehospitalaria;
Detección precoz;
Oportunidades perdidas

Resumen

Objetivo: Identificar las oportunidades perdidas en el diagnóstico del cáncer de ovario (CO) en el sistema sanitario público de Catalunya mediante el análisis de la visión de los profesionales sobre el relato de las experiencias de las pacientes con CO.

Diseño: Estudio cualitativo exploratorio-descriptivo, con dos grupos focales.

Emplazamiento: Atención primaria, noviembre de 2017.

Participantes: Treinta y cuatro profesionales en base a un muestreo teórico: 21 médicos de familia, 8 profesionales de centros de salud sexual y reproductiva y 5 ginecólogos de hospital.

Métodos: Los participantes debatieron sobre diferentes itinerarios de procesos diagnósticos de mujeres con CO mediante la exposición de tres flujogramas elaborados a partir de los relatos obtenidos en entrevistas a pacientes. Se realizó un análisis de contenido temático.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mmarzoc@gencat.cat (M. Marzo-Castillejo).

<https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102619>

0212-6567/© 2023 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resultados: Se identificaron tres temas con diversos subtemas: a) falta de sospecha diagnóstica (desconocimiento de los síntomas, obviar la anamnesis y la exploración física, fragmentación de la atención y sesgos y prejuicios); b) dificultades para activar el proceso diagnóstico (acceso limitado a pruebas, accesibilidad desigual a ginecología y falta de seguimiento), y c) ausencia de circuitos rápidos preestablecidos.

Conclusiones: Los resultados ofrecen una visión de las dificultades del diagnóstico precoz del CO en nuestro ámbito. Creemos que su identificación permitirá la elaboración de estrategias para mejorar la precisión diagnóstica y la calidad de la atención en las mujeres con CO en nuestro medio.

© 2023 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Qualitative research;
Ovarian cancer;
Healthcare professionals;
Primary health care;
Prehospital care;
Early detection;
Missing opportunities

Health professionals' perspective about women's experiences during the diagnostic process of ovarian cancer in Catalonia: Qualitative study

Abstract

Objective: To identify missed opportunities in the diagnosis of ovarian cancer (OC) in the public health system of Catalonia, through the analysis of the perceptions of health professionals on the stories's experiences of OC patients.

Design: Qualitative exploratory-descriptive study, with two focus groups.

Setting: Primary Care, November 2017.

Participants: Thirty-four professionals based on theoretical sampling: 21 family doctors, 8 professionals from sexual and reproductive health centres and 5 hospital gynaecologists.

Methods: Participants discussed the different diagnostic pathways for women with OC through the presentation of flowcharts which were developed with three stories and experiences of OC patients.

Results: Three themes with various sub-themes were identified as follow: a) lack of cancer diagnostic suspicion (lack of knowledge of symptoms of OC, anamnesis and physical examination overlooked, fragmentation of patient's care and bias and prejudice); b) difficulties in activating the diagnostic process (limited access to tests, unequal accessibility to gynaecology and lack of follow-up); and c) absence of fast-track referral system.

Conclusions: The results offer insight into the difficulties of early diagnosis of OC in our setting. We believe that their identification will allow the development of strategies to improve diagnostic accuracy and quality of care for women with OC in our setting.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de ovario (CO) es el octavo tumor más frecuente en Europa y el cáncer ginecológico con mayor mortalidad, representando el 4,5% de las muertes por cáncer en las mujeres mayores de 65 años¹. En España se estima que en el año 2020 se diagnosticaron 3.500 nuevos casos¹. El 5-10% de los tumores son hereditarios (p.ej., mutaciones BRCA)².

El estadio en el momento del diagnóstico refleja la potencial malignidad, pero también su crecimiento a lo largo del tiempo y, en consecuencia, es una función indirecta del tiempo hasta el diagnóstico³. Dado que actualmente no existen estrategias de cribado del CO eficaces⁴, la mayoría de las mujeres son diagnosticadas en estadios avanzados.

El proceso diagnóstico del cáncer está influenciado por el modelo sanitario^{5,6}. Los modelos con control de acceso (*gatekeeper*) se han asociado a una mejor calidad de la atención, pero también con intervalos diagnósticos más prolongados⁷. En atención primaria (AP) es difícil sospechar un cáncer durante un único encuentro clínico⁸. En las

mujeres con CO el diagnóstico puede llegar a ser muy complejo, ya que la presentación más habitual es con síntomas abdominopélvicos (digestivos, urinarios) vagos e inespecíficos, muy comunes en otras enfermedades benignas⁹.

En el sistema sanitario público de Catalunya las mujeres pueden acceder directamente a los centros de salud sexual y reproductiva (ASSIR), que están formados por profesionales de enfermería y ginecología. Habitualmente están ubicados en el mismo edificio del centro de AP o bien integrados en los servicios de ginecología de los hospitales comarcales. Se estima, además, que el 35% de la población catalana tiene también un seguro médico privado.

En Catalunya, una auditoría de 513 mujeres diagnosticadas de CO muestra que la mediana del intervalo diagnóstico en el grupo de mujeres con síntomas se sitúa en 110,5 días¹⁰, superior a los 48 días del *Cancer Benchmarking Partnership* (ICBP-M4), estudio realizado en países con modelos sanitarios similares al nuestro pero con circuitos de diagnóstico rápido para el CO¹¹. Además, las entrevistas a 24 mujeres con CO informaron que los retrasos diagnósticos tienen su

origen tanto en las mujeres (desconocimiento de los síntomas, tendencia a la normalización, reticencia a buscar atención por las exigencias del trabajo y la familia) como en los profesionales y en el sistema sanitario¹².

Aumentar la precisión diagnóstica y reducir el intervalo diagnóstico constituyen una prioridad en todos los ámbitos sanitarios¹³, a la vez que contribuyen a mejorar la calidad de la atención, las experiencias de las mujeres y su bienestar psicológico¹⁴. El objetivo del estudio es identificar oportunidades perdidas durante el proceso diagnóstico del CO en el sistema sanitario público de Cataluña mediante el análisis de la visión de los profesionales sanitarios de los relatos de las pacientes.

Métodos

Este estudio se llevó a cabo en la AP del sistema público de Catalunya durante el año 2017. Se realizó un estudio cualitativo exploratorio-descriptivo con enfoque fenomenológico. La información se obtuvo mediante dos grupos focales compuesto por profesionales, a los cuales se les invitó a compartir su punto de vista acerca de diversos relatos de mujeres sobre su experiencia durante el proceso diagnóstico del CO, expuestos a través de flujogramas (figs. 1-3).

Se seleccionaron 34 profesionales del sistema sanitario público potencialmente implicados en el proceso diagnóstico de las mujeres con CO. Los participantes se reclutaron a partir de una selección acorde a una estrategia de muestreo teórico en base al campo profesional: médicos de familia (MF), matronas, ginecólogos y gineoncólogos; al lugar de trabajo: centro AP, ASSIR y hospital, y a la demarcación geográfica (tabla 1). Se contactó a través de e-mail y/o teléfono.

La dinámica de las sesiones se presenta en la tabla 2. El equipo investigador seleccionó tres relatos de un total de 24 entrevistas individuales a mujeres con CO realizadas en un estudio preliminar¹², en los cuales el proceso diagnóstico no fue óptimo. Los grupos focales fueron conducidos por un miembro del equipo experta en investigación cualitativa. Las preguntas abiertas sobre los flujogramas presentados permitieron explorar las interpretaciones y percepciones de los participantes, construir la narrativa discursiva del grupo al cual pertenecían e identificar los principales ejes explicativos de sus intervenciones¹⁵. Los participantes también expusieron sus propias experiencias clínicas en relación con el tema estudiado.

Los audios grabados fueron transcritos de forma literal. El corpus textual fue analizado por tres investigadoras mediante análisis de contenido temático¹⁶, con el apoyo del programa Atlas.ti8. En las sesiones de trabajo los investigadores debatieron y consensuaron el proceso y el análisis de los datos y elaboraron una lista de los temas y subtemas identificados.

El estudio cumple los criterios de presentación de informes de investigación cualitativa (COREQ)¹⁷.

Resultados y discusión

La información analizada se agrupó en tres temas, con diferentes subtemas.

Falta de sospecha clínica

Desconocimiento de los síntomas asociados al CO

Para los MF la principal dificultad diagnóstica radica en no pensar en el CO, debido a su baja incidencia y al hecho de que los síntomas de presentación a menudo son inespecíficos y motivos habituales de consulta (figs. 1 y 2).

[Los MF] no estamos muy familiarizados con los posibles síntomas que nos hacen sospechar un CO y esto es algo en lo que tenemos que trabajar... (MF11)

Los profesionales reconocieron que haber tenido una experiencia similar a las expuestas, marcaba una clara diferencia en cuanto a sospecha y su manejo.

Si tienes la desgracia de que te ha pasado una vez, a la siguiente lo mandas al ginecólogo, el CA125, la ecografía y lo que sea. (MF6)

Algunos profesionales afirmaron que, en determinadas ocasiones, sobre todo cuando se trata de pacientes con una fuerte vinculación, esta situación podría generar un sentimiento de malestar y frustración en el profesional.

Anamnesis y examen físico insuficiente

Algunos profesionales relacionaron la falta de sospecha con la dependencia excesiva de pruebas complementarias en detrimento de una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Un profesional explicó el caso de una mujer con una masa abdominal palpable que había acudido repetidamente a diferentes consultas sin que nadie le hubiera realizado una exploración física ni preguntado por sus antecedentes familiares.

En AP la anamnesis y la exploración son importantes, y es cierto que a veces se va rápido y no se hace la exploración. (MF7)

Aunque algunos médicos argumentaban falta de tiempo en las consultas, también señalaron que la edad avanzada, la obesidad u otras comorbilidades son circunstancias que dificultan la interpretación de los hallazgos físicos y obligan a solicitar pruebas de imagen previas a cualquier orientación diagnóstica.

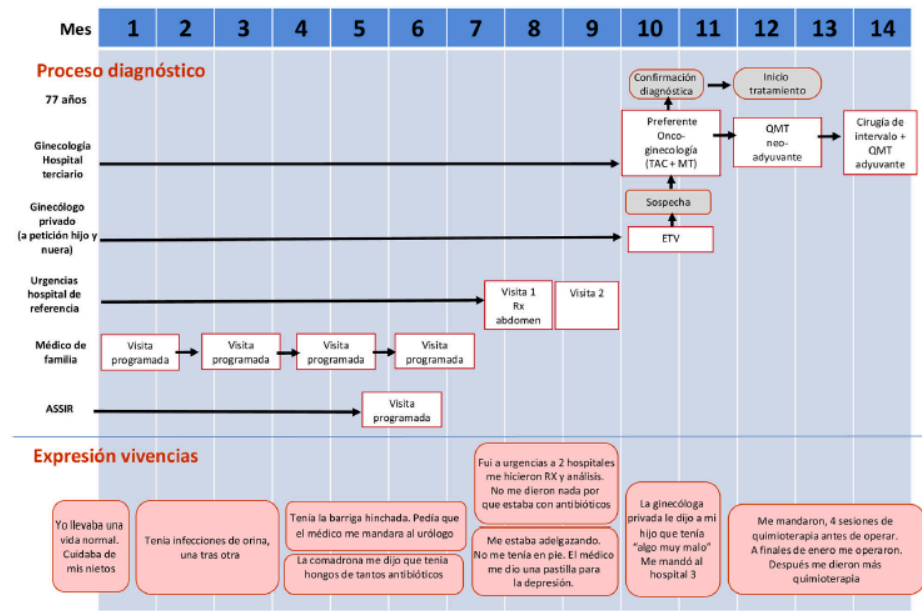
Si no se hace una mínima prueba complementaria como la ecografía, es imposible avanzar en el diagnóstico porque no es fácil examinar a las mujeres por su edad, por su obesidad y porque ¡ni siquiera se toca el útero! (GIN2)

La presencia de antecedentes familiares de cáncer (mama u ovario) es criterio suficiente para guiar las investigaciones posteriores.

Cuando hay antecedentes familiares de enfermedad ovárica, derivamos al ginecólogo, para que le hagan la exploración y ecografía. (MAT1)

Sin embargo, los profesionales de AP reconocieron que esta información no siempre constaba en la historia clínica.

En las historias clínicas, los apartados de los antecedentes familiares están probablemente vacíos. Probablemente completamos muchos antecedentes cardiovasculares, pero no neoplásicos. (MF15)



Rx: Radiografía; TAC: Tomografía axial computerizada; MT: marcadores tumorales; ETV: Ecografía Transvaginal; QMT: quimioterapia; ASSIR: Atención Salud Sexual y Reproductiva

Figura 1 Mujer con intervalo diagnóstico largo debido a la dificultad para generar la sospecha clínica por parte de los profesionales (flujograma A).

Tabla 1 Características de la muestra de participantes en los grupos focales

Campo profesional	Medicina de familia	ASSIR	Ginecología hospital	Total
Grupo focal 1	11	4	2	17
Grupo focal 2	10	4	3	17
Total	21	8	5	34

La muestra incluyó 24 mujeres y 10 hombres, con una mediana de edad de 50 años (rango 30-64 años) y una mediana de 20 años de profesión (rango 0-40 años). Del ASSIR participaron 4 ginecólogos y 4 matronas, y de ginecología hospital, 3 oncoginecólogos y 2 ginecólogos-obstetras residentes.

Nuestros resultados coinciden con diversos estudios sobre los factores que pueden dificultar la sospecha clínica: la falta de conocimientos, una anamnesis y exploración física insuficiente⁸, no disponer de tiempo para atender varios problemas de salud en una misma consulta^{18,19}, especialmente en personas mayores y con múltiples enfermedades²⁰.

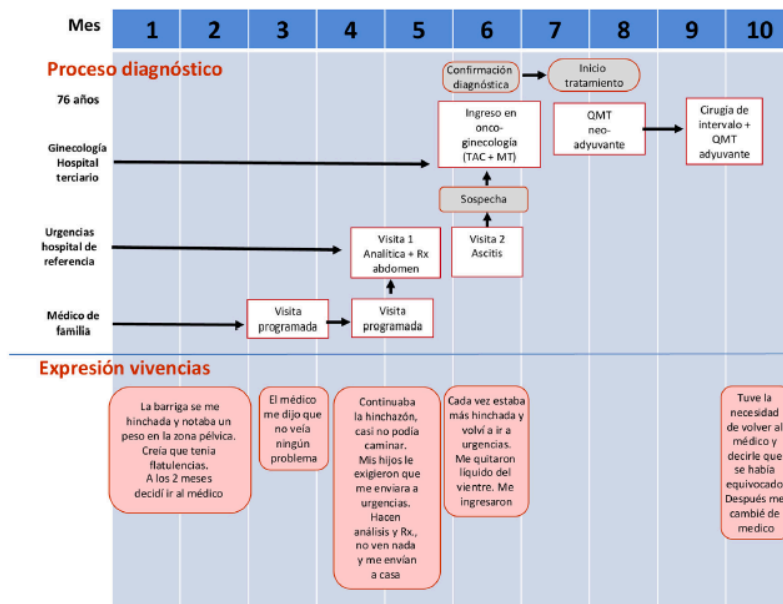
Atención fragmentada

Los MF afirmaban que la atención fragmentada dificulta la valoración global del paciente y retarda la sospecha clínica. La fragmentación es debida, en parte, a los cambios adaptativos a la demanda creciente: implicación de enfermería en la atención inmediata, participación de residentes, profesionales específicos para la atención domiciliaria, atención en

los centros de urgencias de AP (CUAP), incluida y la atención no presencial.

La atención es mucho más fragmentada de lo que pensamos... ha pedido hora para su equipo de AP y la han visto cuatro personas diferentes. (MF21)

Existen estudios que han demostrado el beneficio de la continuidad de la asistencia en términos de reducción del intervalo diagnóstico para algunos cánceres, aunque de forma discreta²¹. Los MF valoraban positivamente la longitudinalidad como favorecedora de la sospecha clínica, ya que el conocimiento interpersonal previo puede alertar al médico sobre cambios físicos o de conducta, por ejemplo, cuando una mujer no frecuentadora comienza a acudir reiteradamente a urgencias.



Rx: Radiografía; MT: marcadores tumorales; QMT: quimioterapia

Figura 2 Mujer con un intervalo diagnóstico largo debido a la dificultad para generar la sospecha clínica por parte de los profesionales (flujograma B).

Lugar de reunión	Sede central IDIAP Jordi Gol, Barcelona
Fechas	Sesión 1, día 16 noviembre, en horario de mañana Sesión 2, día 23 de noviembre, en horario de tarde
Duración	2 horas y 30 minutos
Equipo conductor	Moderadora (NCB) Observadora
Esquema sesión	4 miembros del equipo de investigación. Un miembro de la asociación de afectadas por cáncer de ovario (ASACO) Presentación objetivos del estudio Solicitud permiso grabación Firma consentimiento informado Presentación sucesiva de los flujogramas Discusión de preguntas abiertas realizadas por el moderador Discusión y propuestas de las posibles intervenciones de mejora
Relatos del proceso diagnóstico (flujogramas)	Mujer con intervalo diagnóstico largo debido a la dificultad para generar la sospecha clínica por parte de los profesionales (flujogramas A y B) Mujer con intervalo diagnóstico largo a causa de la falta de seguimiento del proceso diagnóstico (flujograma C)
Flujograma analizador	Representación gráfica de un proceso que permite visualizar el itinerario diagnóstico que realiza la mujer y sus interacciones con el sistema sanitario
Preguntas abiertas	¿Es creíble este caso? ¿Has tenido alguna experiencia similar? ¿Qué puntos fuertes y débiles del proceso diagnóstico destacarías?

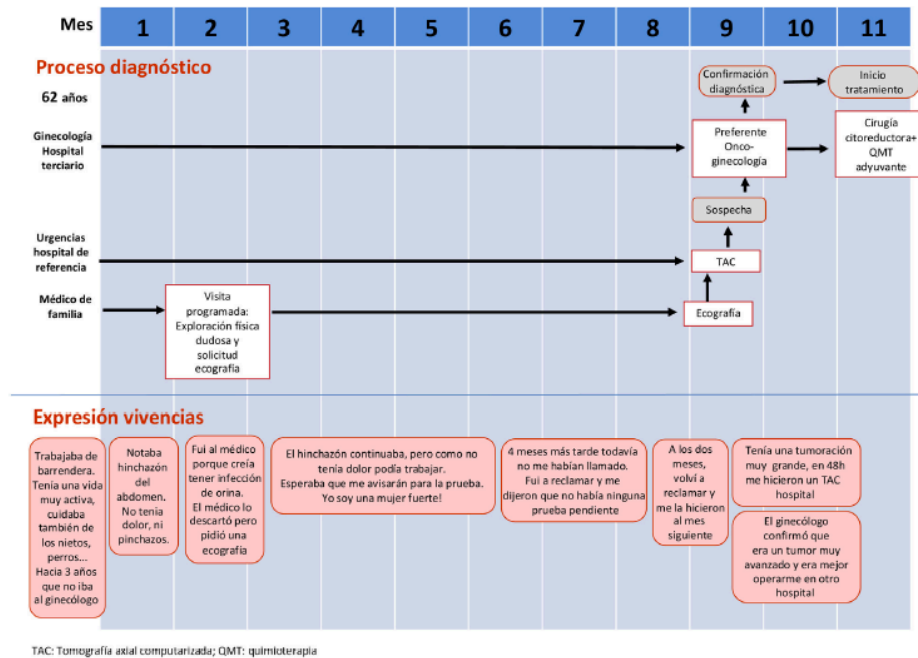


Figura 3 Mujer con intervalo diagnóstico largo a causa de la falta de seguimiento del proceso diagnóstico (flujograma C).

Si es la quinta vez que viene, algo tiene, si va a urgencias tres veces por lo mismo, no la dejes marchar, algo tiene. (MF22)

Sin embargo, igual que otros estudios²²⁻²⁴, algunos médicos consideraron que a veces el conocimiento previo del paciente puede conducir a un diagnóstico erróneo.

Los que trabajamos en primaria y llevamos tiempo, conocemos a los pacientes. Esto a veces es bueno y a veces es malo, por que ponemos la etiqueta, escuchas, escuchas, pero no estamos yendo al fondo. (MF7)

Sesgos y prejuicios

Algunos médicos admitieron que, lamentablemente en ocasiones, los profesionales no creen ni escuchan al paciente y se aferran a diagnósticos preconcebidos (figs. 1 y 2), no siendo capaces de modificar su impresión inicial o de plantearse otros diagnósticos diferenciales, pese a la persistencia de los síntomas.

El efecto etiqueta es muy contraproducente... en el momento que se cataloga como ITU y se sigue por ahí. (GIN 4)

Es conocido que la práctica clínica puede verse influida por sesgos como el de anclaje (confianza excesiva en un único síntoma) o el de confirmación (reticencia a cambiar la impresión inicial)^{8,25}. Así mismo, los prejuicios sobre diver-

sas poblaciones y comunidades (discriminación por lugar de procedencia, género, edad o discapacidad), aun de forma no consciente, pueden afectar al proceso diagnóstico¹³.

Dificultades para activar el proceso diagnóstico

Accesibilidad limitada a pruebas desde AP

Los profesionales explicaron que para la activación de circuitos preferentes era necesario, como mínimo, una exploración pélvica o una prueba de imagen sospechosa. Los MF admitían que el uso creciente de pruebas de imagen, sea por presiones de tiempo o por la práctica de una medicina defensiva, tiene como consecuencia inmediata la saturación de los servicios y la aparición de listas de espera con potenciales consecuencias negativas para las mujeres que verdaderamente necesitan descartar un CO.

Todos pedimos ecografías, radiografías, resonancias. ¡Pedimos veinte pruebas cuando en realidad deberíamos hacer diez! Así que el lugar para el que realmente lo necesita está ocupado. (GIN8)

Una ecografía abdominal solicitada por vía ordinaria puede demorarse de 2 a 3 meses. Además, no tiene suficiente sensibilidad, siendo generalmente necesaria la ecografía transvaginal, cuya solicitud es competencia exclusiva de los ginecólogos.

Entonces, pides una ecografía abdominal y luego tardan dos o tres meses... Pides cita con el ginecólogo y te dan cita para dentro de cuatro meses. No hay nada urgente... ¡pero así es!. (MF14)

Los profesionales explicaban que la existencia de demora para pruebas podía, en algún caso, persuadir al clínico de solicitar determinadas investigaciones y recomendaban a sus pacientes utilizar la vía de urgencias como atajo.

Esta mañana me llama la mujer y me dice que le han dado cita para una ecografía dentro de tres meses, ¡una ecografía preferente!... Esto me hace decirle que vaya a urgencias. (MF21)

También, en alguna ocasión, los propios MF reconocieron haber sugerido a las pacientes realizar las pruebas diagnósticas en el entorno privado para reducir la demora.

Cuando los síntomas son inespecíficos, dada la dificultad de acceso a las pruebas de imagen, nuestros clínicos plantearon, especialmente en las mujeres posmenopáusicas, la necesidad de determinar sistemáticamente el Ca125, tal y como recomiendan las guías de práctica clínica para el diagnóstico del CO en AP²⁶, e incorporar ecógrafos portátiles en las consultas de AP y en los CUAP, como en otros países con modelos similares al nuestro²⁷. La buena predisposición por parte de algunos médicos de familia a asumir nuevas competencias en ecografía contrastaba con el realismo de los que manifestaban estar sobrepasados por la carga asistencial de las consultas y consideraban que la solución al problema debería incluir cambios organizativos.

Accesibilidad desigual a las consultas de ginecología

Cuando los ASSIR están ubicados en el mismo edificio que el centro de AP suele existir una buena colaboración entre profesionales y es posible realizar una valoración inmediata de mujeres con hallazgos patológicos. Sin embargo, cuando no existe interrelación es menos factible realizar exploraciones inmediatas, e incluso en algunos centros las urgencias ginecológicas son derivadas sistemáticamente al hospital de referencia.

Hay una gran diferencia entre los centros. No es lo mismo los centros donde hay un ginecólogo en la consulta de al lado... que en los centros donde el ginecólogo está en otro edificio. (GIN3)

Algunos profesionales del ASSIR afirmaban que reservan diariamente visitas para la atención inmediata; no obstante, los MF tenían la percepción de que no era una práctica común en todos los ASSIR y que una visita ordinaria podía demorarse varios meses. Uno de los participantes también informó que en un hospital de tercer nivel existía la opción de acceder a una consulta de atención inmediata para mujeres con sospecha de patología oncológica ginecológica de forma preferente, previa derivación por parte de los MF o ASSIR del área de referencia.

Falta de seguimiento del proceso diagnóstico

En el caso de una paciente con síntomas abdominales inespecíficos, su MF solicitó una ecografía cuya petición se acabó «perdiendo» (fig. 3). Los clínicos consideraron que era una situación creíble, aunque afortunadamente poco habitual,

atribuible a una mala comunicación o a un error administrativo. Algunos médicos destacaron la pasividad de la paciente, no obstante, consideraron que los síntomas debían ser leves y que ella priorizó el trabajo y/o la familia a su propio bienestar. Los profesionales concluyeron que cuando se solicitan pruebas diagnósticas es necesario ser muy asertivos para asegurar la adherencia a las mismas.

Intento advertir a las pacientes que, si voy a pedir una ecografía, es porque tienes algo, así que no la pido por si acaso, para que vean la importancia de las pruebas... (MF22)

Efectivamente, la falta de adherencia a las pruebas recomendadas^{28,29}, o no acudir a las visitas de seguimiento previstas como estrategia de conducta expectante y/o cuando presentan síntomas persistentes, agravados o nuevos^{28,29} pueden ser también oportunidades perdidas de diagnóstico.

Los MF referían que existe excesiva confianza en que los pacientes volverán a reconsultar si los síntomas persisten, pero no siempre es así. Coinciden en lo observado por otros autores^{22,30} en la importancia de adoptar medidas, dar consejos y saber transmitir la confianza suficiente que invite al paciente a reconsultar en caso de síntomas nuevos, recurrentes, persistentes o que empeoren. Establecer una red de seguridad es una estrategia primordial para el manejo de la incertidumbre diagnóstica^{30,31} y particularmente importante en el seguimiento del proceso diagnóstico del CO en AP. Algunos profesionales insistían en que, en situaciones de fuerte presión asistencial, esta práctica no es asumible y creían necesario fomentar la autorresponsabilidad de los pacientes y evitar actitudes paternalistas.

Por último, también se ha descrito como posible causa de retraso diagnóstico la falta de seguimiento de resultados anormales, sea por omisión de la alerta médica o por la ambigüedad sobre el profesional «responsable»³², tal como comentó un MF sobre un caso particular en el que no se notificó un resultado de una prueba anormal.

... el paciente no vino a la consulta, estuvo 6 meses con una Rx de tórax informada pero que nadie se había mirado porque no había ninguna alerta. (MF 21)

Ausencia de circuitos rápidos preestablecidos

Cuando es preciso confirmar el diagnóstico, la mayoría de los profesionales, tanto del entorno público como del privado, utilizan sus contactos para conseguir atención rápida en el hospital de referencia de la especialidad (fig. 1). La valoración de este hecho fue controvertida. Los ginecólogos lo consideraban un punto fuerte, pero la mayoría de los MF consideraron que para el sistema sanitario era una debilidad, puesto que dependía de la voluntariedad y la capacidad de acceso a las redes profesionales.

Todo se sale de los circuitos establecidos y depende de la voluntad de los profesionales, pero la respuesta siempre es buena. (MF4)

Incluso se comentó un caso particular en el que la paciente autogestionó su itinerario. Los MF lamentaron que obtener la mejor atención posible dependiera del nivel

socioeconómico y de las habilidades personales para navegar por un complejo y cambiante sistema sanitario.

... la gente que se mueve más, que es más culta, con más acceso a recursos... les va mejor... Nosotros, en nuestro trabajo, debemos hacer un esfuerzo suplementario con las personas con determinantes [de la salud, sociales] más negativos. (MF6)

Los profesionales de AP valoraban muy positivamente los circuitos de diagnóstico rápido de cáncer, pero, a diferencia de otros países^{26,33}, no existe un circuito específico para el CO. Tampoco existen clínicas de diagnóstico rápido del cáncer multidisciplinarias para pacientes con síntomas inespecíficos pero preocupantes, como en el Reino Unido³⁴.

Conclusiones, utilidad y limitaciones

Este es el primer estudio en nuestro ámbito donde los profesionales de AP y los ginecólogos del sistema sanitario público catalán analizan y reflexionan conjuntamente sobre las experiencias de las mujeres con CO.

El debate basado en los relatos verbalizados y retrospectivos de las pacientes podría considerarse una limitación. Sin embargo, la triangulación de técnicas (entrevistas individuales y grupos focales) y de fuentes de información (pacientes y profesionales), junto con los comentarios sobre las propias experiencias de los profesionales a lo largo de su práctica clínica, creemos que aumenta la validez de los resultados. La composición de ambos grupos focales fue superior a los estándares recomendados, y con mayor representación de MF. No obstante, conseguimos que los grupos tuvieran suficiente capacidad de interacción para favorecer el debate y que fueran suficientemente heterogéneos para enriquecer el discurso. No podemos descartar que la percepción de unos profesionales hacia otros pueda haber afectado sus contribuciones, inhibiendo la participación o condicionando la respuesta.

Nuestros resultados, aunque no son generalizables, pueden servir como base teórica para analizar un fenómeno similar en otros contextos. Los resultados ofrecen una visión de las dificultades del diagnóstico precoz del CO en nuestro ámbito. Creemos que su identificación tiene implicación en nuestra práctica clínica. Entre las estrategias para mejorar la precisión diagnóstica y la calidad de la atención en las mujeres con CO en nuestro medio sugerimos mejorar la accesibilidad a pruebas diagnósticas y consultas de ginecología, especialmente en mujeres menopáusicas con sintomatología; disponer de tiempo suficiente para atender a las pacientes poco frecuentadoras o con múltiples comorbilidades y realizar una anamnesis y exploración física adecuada; sistematización del registro de antecedentes personales y familiares de cáncer en la historia clínica electrónica, facilitar herramientas de apoyo a la decisión para minimizar los sesgos cognitivos y prejuicios, garantizar sistemas de seguimiento en estrategias de «conducta expectante» e implementar controles de alarma eficaces ante resultados anormales de las pruebas. Facilitar flujos preferenciales entre niveles asistenciales, ya sean circuitos de diagnóstico rápido específicos del CO o circuitos para síntomas inespecíficos e inexplicables pero preocupantes.

Lo conocido sobre el tema

- El diagnóstico del CO es complejo, ya que la presentación más habitual es con síntomas abdominopélvicos (digestivos, urinarios) vagos e inespecíficos.
- En atención primaria es difícil sospechar un cáncer durante un único encuentro clínico.
- Aumentar la precisión diagnóstica del cáncer de ovario (CO) y reducir el intervalo diagnóstico contribuyen a mejorar la calidad de la atención, las experiencias de las mujeres y su bienestar psicológico.

Qué aporta este estudio

- Identificación de las dificultades para el diagnóstico precoz de las mujeres con CO en nuestro ámbito: falta de sospecha diagnóstica, dificultades para activar el proceso diagnóstico y ausencia de circuitos rápidos preestablecidos.
- Es fundamental una mayor sensibilización sobre el CO y capacitación básica en ecografía ginecológica en AP.
- Es importante establecer flujos preferenciales entre niveles asistenciales (circuitos de diagnóstico rápido del CO o circuitos preferentes para síntomas inespecíficos e inexplicables).

Consideraciones éticas

El estudio se ha realizado de acuerdo con la Declaración de Helsinki y ha recibido la aprobación ética del Comité de Ética de la Investigación en Atención Primaria Jordi Gol i Gurina, número P17/088.

Los autores cuentan con el consentimiento informado de las pacientes con cáncer de ovario. La confidencialidad de los participantes está garantizada en virtud de la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (03/2018, de 5 de diciembre) y de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril, de Protección de Datos (GDPR) y la legislación nacional pertinente.

Los profesionales que participaron en los grupos focales firmaron un consentimiento informado previamente al inicio de la sesión.

Financiación

El proyecto recibió una beca de investigación competitiva de la Generalitat de Catalunya, concedida en la convocatoria 2016 en el marco de la Acción Estratégica de Salud 2016-2020, dentro del Pla Estratègic de Recerca i Innovació en Salut (PERIS). La convocatoria estaba orientada a la planificación y coordinación, y definía las líneas generales de investigación e innovación en el Departamento de Salud, en línea con las prioridades del Plan de Salud de Cataluña 2016-2020 (referencia SLT002/16/00200).

Carmen Vela-Vallespin recibió una beca del Instituto Catalán de la Salud para la capacitación en investigación y realización del doctorado en Atención Primaria 2017, convocada por la IDIAP Jordi Gol con relación al proyecto «Evaluación del proceso asistencial en mujeres con sospecha de cáncer de ovario en la atención primaria catalana».

Conflictos de intereses

Los autores del estudio declaramos no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos mostrar nuestro agradecimiento a las mujeres que relataron sus experiencias sobre el proceso diagnóstico y a los a los profesionales que participaron en los grupos focales y aportaron su punto de vista. Agradecemos la valiosa contribución de Àngels Cardona Cardona en la realización de las entrevistas y en el desarrollo de los grupos focales. Hacemos una mención especial a los profesionales que colaboraron en el diseño del estudio y ayudaron en el reclutamiento de pacientes y profesionales participantes: Luisa Aliste Sánchez, Paula Manchón y Joan Lluís Prades Pérez, Núria Gimferrer Artigas, Asunción Pérez-Benavente, José Luis Sánchez-Iglesias, Aureli Torne Badé, Blanca Gil Ibañez, Eva Sarda Barea, Lorena Baglietto Basílico. Nuestro más sincero agradecimiento a Charo Roda Jiménez miembro de la Asociación de afectados por cáncer de ovario (ASACO).

Bibliografía

- Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer*. 2021;157:308–47.
- La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26:55–62.
- Zhou Y, Abel GA, Hamilton W, Pritchard-Jones K, Gross CP, Walter FM, et al. Diagnosis of cancer as an emergency: A critical review of current evidence. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017;14:45–56.
- Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Kar-pinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2021;397:2182–93.
- Andersen RS, Vedsted P, Olesen F, Bro F, Søndergaard J. Does the organizational structure of health care systems influence care-seeking decisions? A qualitative analysis of Danish cancer patients' reflections on care-seeking. *Scand J Prim Health Care*. 2011;29:144–9.
- Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, et al. The Aarhus statement: Improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer*. 2012;106:1262–7.
- Scott SE, Walter FM, Webster A, Sutton S, Emery J. The model of pathways to treatment: Conceptualization and integration with existing theory. *Br J Health Psychol*. 2013;18:45–65.
- Lyratzopoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. *B J Cancer*. 2015;112 Suppl 1:S84–91.
- Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: Possibilities for early detection. *Cancer*. 2007;109:221–7.
- Vela-Vallespin C, Manchon-Walsh P, Aliste L, Borrás JM, Marzo-Castillejo M. Prehospital care for ovarian cancer in Catalonia: Could we do better in primary care? Retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2022;12:e060499.
- Tørring ML, Falborg AZ, Jensen H, Neal RD, Weller D, Reguilon I, et al., ICBP Working Group. Advanced-stage cancer and time to diagnosis: An International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) cross-sectional study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28:e13100.
- Vela-Vallespin C, Medina-Perucha L, Jacques-Aviñó C, Codern-Bové N, Harris M, Borrás JM, et al. Women's experiences along the ovarian cancer diagnostic pathway in Catalonia: A qualitative study. *Health Expect*. 2023;26:476–87.
- Singh H, Connor DM, Dhaliwal G. Five strategies for clinicians to advance diagnostic excellence. *BMJ*. 2022;376:e068044.
- Arden-Close E, Gidron Y, Moss-Morris R. Psychological distress and its correlates in ovarian cancer: A systematic review. *Psychooncology*. 2008;17:1061–72.
- Berenguera A, Fernández de Sanmamed MJ, Pons M, Pujol E, Rodríguez D, Saura S. Escuchar, observar y comprender. Recuperando la narrativa en las Ciencias de la Salud. Aportaciones de la investigación cualitativa. Barcelona: Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP J. Gol); 2014.
- Braun Y, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qual Res Psychol*. 2006;3:77–101.
- Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): A 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007;19:349–57.
- McCartney M. One problem. *BMJ*. 2014;348:g3584.
- Harris M, Vedsted P, Esteva M, Murchie P, Aubin-Auger I, Azuri J, et al. Identifying important health system factors that influence primary care practitioners' referrals for cancer suspicion: A European cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2018;8:e022904.
- Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: A cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380:37–43.
- Ridd MJ, Ferreira DL, Montgomery AA, Salisbury C, Hamilton W. Patient-doctor continuity and diagnosis of cancer: Electronic medical records study in general practice. *Br J Gen Pract*. 2015;65:e305–11.
- Johansen ML, Holtedah KA, Rudebeck CE. How does the thought of cancer arise in a general practice consultation? Interviews with GPs. *Scand J Prim Health Care*. 2012;30:135–40.
- Siminoff LA, Rogers HL, Thomson MD, Dumenci L, Harris-Haywood S. Doctor, what's wrong with me? Factors that delay the diagnosis of colorectal cancer. *Patient Educ Couns*. 2011;84:352–8.
- Hansen R, Vedsted P, Sokolowski I, Søndergaard J, Olesen F. General practitioner characteristics and delay in cancer diagnosis: A population-based cohort study. *BMC Fam Pract*. 2011;26:100.
- Sapoznik G, Redelmeier D, Ruff CC, Tobler PN. Cognitive biases associated with medical decisions: A systematic review. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2016;16:138.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Ovarian cancer: detection in primary care. 2019 [consultado 16 Ene 2020]. Disponible en: <https://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer#path-view%3A/pathways/ovarian-cancer/ovarian-cancer-detection-in-primary-care.xml&content-view-node%3Anodes-testing-for-ovarian-cancer>.
- Ladegaard Baun ML, Dueholm M, Heje HN, Hamilton W, Petersen LK, Vedsted P. Direct access from general practice to

- transvaginal ultrasound for early detection of ovarian cancer: A feasibility study. *Scand J Prim Health Care*. 2021;39:230–9.
28. Jensen H, Nissen A, Vedsted P. Quality deviations in cancer diagnosis: Prevalence and time to diagnosis in general practice. *Br J Gen Pract*. 2014;64:e92–8.
 29. Singh H, Giardina TD, Petersen LA, Smith MW, Paul LW, Dismukes K, et al. Exploring situational awareness in diagnostic errors in primary care. *BMJ Qual Saf*. 2012;21:30–8.
 30. Mendonca SC, Abel G, Saunders C, Wardle J, Lyratzopoulos G. Pre-referral general practitioner consultations and subsequent experience of cancer care: Evidence from the English Cancer Patient Experience Survey. *Eur J Cancer Care*. 2016;25:478–90.
 31. Virgilsen LF, Pedersen AF, Vedsted P, Petersen GS, Jensen H. Alignment between the patient's cancer worry and the GP's cancer suspicion and the association with the interval between first symptom presentation and referral: A cross-sectional study in Denmark. *BMC Fam Pract*. 2021;22:129.
 32. Singh H, Thomas EJ, Mani S, Sittig D, Arora H, Espadas D, et al. Timely follow-up of abnormal diagnostic imaging test results in an outpatient setting: Are electronic medical records achieving their potential? *Arch Intern Med*. 2009;169:1578–86.
 33. Baun ML, Jensen H, Falborg AZ, Heje HN, Petersen LK, Vedsted P. Ovarian cancer suspicion, urgent referral and time to diagnosis in Danish general practice: A population-based study. *Fam Pract*. 2019;36:751–7.
 34. Cancer Research UK: key messages from the evaluation of Multidisciplinary Diagnostic Centres (MDC): A new approach to the diagnosis of cancer. 2019 [consultado 16 Ene 2020]. Disponible en: https://www.cancerresearchuk.org/sites/default/files/ace.mdc.report_may_2019_1.1.pdf.

5. DISCUSSIÓ

Les protagonistes centrals d'aquesta tesi són les dones amb càncer d'ovari en les seves interaccions amb el sistema sanitari durant l'etapa prèvia al diagnòstic de la malaltia. El propòsit principal d'aquest projecte ha estat estudiar en quina mesura els factors assistencials prehospitalaris afecten la supervivència i la gestió de l'atenció i proposar potencials millores.

L'anàlisi de la cohort de 513 casos de dones amb càncer epitelial d'ovari, trompes i peritoneu intervingudes amb intenció curativa en la xarxa sanitària pública de Catalunya, ens aporta informació sobre els factors que afecten la supervivència a 1 i 5 anys en el nostre entorn.

Contràriament a la hipòtesi plantejada, els resultats de la nostra anàlisi de supervivència no confirmen que els factors assistencials prehospitalaris, durant l'etapa prèvia al diagnòstic, tinguin un pes important en la supervivència a curt i mitjà termini de les dones amb càncer d'ovari.

L'anàlisi de supervivència, coincidint amb altres estudis publicats, confirma que els factors que impacten negativament en la supervivència de les dones amb càncer d'ovari són l'estadi avançat, la histologia de carcinoma serós d'alt grau, haver rebut quimioteràpia neoadjuvant i cirurgia d'interval i l'edat avançada, tot i que l'efecte es va atenuant amb el temps i l'edat, només es significativa, a partir dels 5 anys de seguiment.

Pel que fa a les rutes diagnòstiques, un nombre considerable de dones amb càncer d'ovari es diagnostiquen a través dels serveis d'emergències. Tot i que aquesta ruta és considerada un indicador predictiu de la mortalitat a curt termini (69-71, 84), en el nostre estudi, les taxes de supervivència de la ruta d'emergència són superiors a les reportades en la cohort UKCTOCS (85) i en altres estudis (69, 86). Tanmateix, no hem trobat diferències significatives entre rutes diagnòstiques, tan sols un petit avantatge en la supervivència a 1 any en les rutes electives del metge de família i dels especialistes, respecte a les rutes d'emergència, la qual es manté al cap de 5 anys. Atesa la similitud en la supervivència en les diferents rutes diagnòstiques, coincidim amb els autors que afirmen que, en absència de circuits adequats de derivació, la ruta d'emergències podria representar una via eficaç de diagnòstic en els casos de malaltia avançada (87).

En el nostre estudi existeix un elevat percentatge de dones diagnosticades de càncer d'ovari mitjançant la ruta d'emergències, superior a la del Regne Unit (85). Els resultats de l'estudi ICBP-M4 sobre les rutes diagnòstiques de les dones amb càncer d'ovari, publicats l'any 2022 (72), mostren grans diferències en la proporció de pacients que es diagnostiquen a través de les rutes d'emergències, depenent de l'existència o no de CDR. La proporció més alta és la del Canadà (36% a Manitoba), similar a la nostra (72). En els sistemes amb CDR la proporció se situa entre el 8-15% (72).

En la cohort de Manitoba, els càncers avançats trobats de forma incidental, sense interval diagnòstic, mostren una millor supervivència a 5 anys (88). En el nostre estudi, la ruta electiva d'especialista no metge de família, que inclou dones simptomàtiques amb patologia ginecològica no sospitosa de malignitat, en les quals el diagnòstic de càncer apareix de forma incidental després de l'estudi anatomopatològic, mostra únicament un discret avantatge, sense significació estadística, en la supervivència a 1 any. Tot i això, aquesta tendència dona suport a la conveniència de reduir les llistes d'espera de dones amb patologia annexial, tot i ser considerada *a priori* com a patologia benigna.

Les dones del nostre estudi van ser diagnosticades després d'una presentació simptomàtica en una proporció similar a la de les altres cohorts de l'UKCTOCS (85), Manitoba (88) i les de la ICBP-M4 (72). Els nostres resultats confirmen que el perfil de presentació pot determinar la ruta i la durada de l'interval i, en part, la supervivència. Després d'ajustar per edat, comorbiditat, estadi i tractament rebut, igual que en la cohort de Manitoba, vàrem observar un avantatge significatiu en la supervivència a 5 anys en les dones que van consultar per sagnat vaginal. A diferència de la cohort de l'UKCTOCS, nosaltres no vam trobar diferències en relació a les presentacions amb símptomes abdominopelvians inespecífics. Creiem que això és a causa de l'infraregistre dels símptomes inicials, considerats banals, i per la utilització d'uns termes mèdics en castellà molt imprecisos comparats amb la terminologia anglesa on, per exemple, la distensió abdominal inclou la sensació d'inflor acompanyada d'increment del perímetre abdominal (signe clínic a l'exploració).

Existeixen proves raonables que els intervals diagnòstics més llargs s'associen amb un estadiatge més avançat de càncer (68) i que això repercuteix en els resultats. Però en el cas de les dones amb càncer d'ovari, les proves són escasses i no confirmen l'existència d'associació entre interval diagnòstic i supervivència (64). A més, la durada de l'interval

diagnòstic no és un bon indicador pronòstic (70), ja que els intervals més curts no s'associen sistemàticament amb una major supervivència, atès que poden ser el resultat d'una malaltia en fase tardana i/o de pacients amb símptomes o comorbiditats greus. Per altra banda, les dones amb càncer d'ovari que presenten símptomes abdominopelvians inespecífics i que són avaluades ambulatoriament, malgrat tenir intervals diagnòstics considerablement més llargs, solen tenir millors resultats (89).

Els estudis de registres (64, 90), tampoc han aconseguit demostrar una associació entre el retard diagnòstic i la supervivència en el càncer d'ovari. Els nostres resultats van en la mateixa direcció, és a dir, la duració de l'interval diagnòstic en les dones simptomàtiques, no influeix de forma significativa en la supervivència a 1 i 5 anys.

Tan sols, en la cohort de Manitoba es va demostrar que per tumors amb estadi avançat, un interval diagnòstic de 80 dies o menys s'associa significativament amb una millor supervivència (88). Tanmateix, hi ha estudis observacionals que apunten al fet que la supervivència del càncer d'ovari pot estar influenciada per l'interval diagnòstic, tal com s'ha demostrat en l'estudi danès que compara la supervivència del càncer d'ovari abans i després de la implementació d'un CDR (63).

De forma similar als resultats obtinguts a Dinamarca després de la implantació dels CDR, creiem que en el nostre àmbit, la implementació d'un CDR específic pel càncer d'ovari, més enllà dels beneficis esperats per l'acceleració del diagnòstic, pot aportar avantatges addicionals, en termes de supervivència, com a conseqüència de la reordenació dels recursos hospitalaris al voltant de centres de referència altament especialitzats (91).

Per altra banda, el nombre de consultes amb el metge de família abans del diagnòstic (6 consultes) i la mitjana de dies de duració de l'interval de les pacients simptomàtiques de la nostra cohort (110,5 dies), van ser superiors a la d'altres estudis. A l'estudi UKCTOCS, la mitjana de l'interval diagnòstic pel 55% de la cohort va ser de 80 dies: 91 dies en estadis inicials i 75 dies en estadis avançats (85). A Manitoba, les mitjanes dels intervals van ser més curts: 77 dies en estadis inicials i només 27 dies en pacients amb malaltia avançada (88). En la ICBP-M4 es va registrar una important variabilitat en els intervals diagnòstics, oscil·lant entre els 25 dies a Victòria (Austràlia) i els 68 dies a Irlanda del Nord (72). Els autors afirmen que la variació dels intervals d'atenció primària suggereix que les millores en els processos de derivació a l'atenció secundària poden ajudar a millorar l'interval total

(72). L'interval d'atenció primària en el nostre estudi és molt superior als descrits en l'estudi ICBP-M4 on, segons les jurisdiccions, se situa entre 1 i 19 dies (72). Aquesta comparativa reafirma la necessitat d'establir circuits preferencials entre nivells assistencials en el nostre àmbit.

En la nostra cohort, dues de cada tres dones havien informat inicialment els seus símptomes al metge de família, resultat comparable amb l'estudi ICBP-M4 (72), on el 70% de les dones van iniciar la ruta diagnòstica amb una visita al metge d'atenció primària. Els nostres resultats no aporten evidència sòlida sobre si els sistemes sanitaris amb "gatekeeper" tenen menor supervivència de càncer a 1 any (56, 92). Contràriament, els nostres resultats tendeixen a mostrar que quan l'atenció primària està implicada, la supervivència a 1 any presenta un petit avantatge, que es fa discretament més evident al cap de 5 anys de seguiment, tot i que no assoleixi significació estadística. Alguns autors suggereixen que les pacients amb una relació fluida i continuada amb el metge de família, possiblement, cercaran ajuda més precoçment i, per tant, els símptomes seran més difícils d'interpretar (93). Els intervals podrien ser més llargs, però els resultats no necessàriament serien pitjors.

Independentment de l'escàs impacte dels factors assistencials prehospitalaris en la supervivència de les dones a curt i mitjà termini, l'interval diagnòstic és un indicador de referència per l'atenció de qualitat dels pacients amb càncer. A més, els intervals prolongats s'associen amb una pitjor qualitat de vida i satisfacció dels pacients (85). És per això que el segon objectiu d'aquesta tesi és proposar mesures capaces de reduir l'interval diagnòstic i augmentar la precisió diagnòstica de les dones amb càncer d'ovari en el nostre entorn.

A diferència de la metodologia quantitativa la investigació qualitativa ens permet conèixer el procés diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari en el seu context, i és útil per entendre i interpretar creences, actituds, conductes, expectatives i interaccions amb els professionals i els serveis sanitaris (94).

Nombrosos estudis han examinat els factors que afecten l'interval d'avaluació i el de cerca d'ajuda (des de la detecció dels canvis corporals fins a la primera consulta al metge) pel càncer en general (95, 96) i pel càncer d'ovari en particular (97-100).

En tots els entorns, les pacients normalitzen els seus símptomes, la qual cosa es pot explicar, en part, per la subtilesa i la inespecificitat dels signes primerencs del càncer d'ovari i perquè sovint coincideixen amb els canvis perimenopàusics. La majoria de les dones del nostre estudi van expressar desconeixement sobre els símptomes que estaven experimentant la qual cosa coincideix amb la literatura (97-100).

La naturalesa dels símptomes de presentació influeix en el temps transcorregut fins a la cerca d'ajuda i en el temps des de la presentació fins al diagnòstic (35) i, fins i tot, tal com hem observat en l'estudi de cohorts, en la supervivència. La presència d'hemorràgia vaginal anòmala, s'associa amb cerca d'ajuda ràpida, mentre que els símptomes inespecífics, com inflor, dolor pelvià o abdominal, dificultat per menjar o sentir-se saciada ràpidament i orinar urgent o freqüent, no solen provocar cap senyal d'alarma (98, 99, 101).

A més, hi ha dones que pensen que el cribratge de càncer de cèrvix és capaç de prevenir tota mena de malignitats ginecològiques, quan el cert és que només és efectiva per detectar el càncer de coll uterí (99). Aquesta creença pot haver endarrerit la cerca d'ajuda en algun cas. Per tant, les dones es beneficiaran del foment i promoció de la consciència corporal i l'alfabetització en salut (102) i de la difusió de coneixements sobre la malaltia.

A més de la dificultat pel reconeixement dels símptomes, el nostre estudi coincideix també amb altres publicacions (96, 97, 99) en la presència de barreres relacionades amb el gènere, com per exemple la prioritització d'altres responsabilitats (treball, cura dels fills, pares, etc.), a la pròpia cura o a la vergonya per la part del cos afectada i, fins i tot, la por a les conseqüències de la malaltia amb relació a la imatge corporal o la fertilitat. Tot i que en el nostre estudi les dones entrevistades no ho van explicitar obertament, creiem que aquestes barreres eren presents, atesa la necessitat de validació per part d'amics i familiars per la cerca d'ajuda. Pensem, igual que altres autors (95), que el paper dels mitjans de comunicació o d'amics i familiars és clau per superar la desinformació i els sentiments de vergonya i por al voltant de la malaltia.

L'automedicació i l'ús de medicines alternatives estan relacionats amb la normalització dels símptomes i amb el desig d'autogestió de la dona i, a vegades, també amb el qüestionament dels tractaments biomèdics i de l'autoritat del metge com a responsable de la salut tal com afirmen alguns autors (103).

Per altra banda, els professionals sanitaris, particularment, els metges de família reconeixen que la manca de precisió diagnòstica del càncer d'ovari és deguda a l'absència de sospita clínica. Coincidim amb diversos estudis sobre els diferents factors implicats: falta de coneixements bàsics per part dels professionals, anamnesi i exploració física insuficient (104) i no disposar de temps per atendre diversos problemes de salut en una mateixa consulta (105, 106), especialment, en persones grans i amb múltiples patologies (107). És per això que considerem necessari augmentar la sensibilització envers aquest càncer per part dels metges de família.

En els grups focals, els metges de família afirmaven que l'atenció fragmentada dificulta la valoració global del pacient i retarda la sospita clínica. Existeixen estudis que han demostrat el benefici de la continuïtat assistencial en termes de reducció de l'interval diagnòstic per alguns càncers, encara que de forma discreta (108). Tanmateix, alguns metges consideren que de vegades el coneixement previ del pacient pot propiciar un diagnòstic erroni, tal com afirmen alguns autors (93, 109, 110).

Davant situacions on les dones no trobaven resposta als seus problemes de salut, alguns fills adults van actuar com a mediadors per a legitimar la gravetat dels símptomes de les mares i exigir investigacions. Els metges reconeixien que, de vegades, de forma inconscient, podien aferrar-se a diagnòstics preconcebuts i que les seves decisions podien estar condicionades per estereotips i prejudicis (111). Evitar situacions similars implicaria, un canvi en l'enfocament de les relacions metge-pacient, facilitant la comunicació bidireccional, les interaccions basades en l'empatia, el respecte per les experiències subjectives dels usuaris i la presa de decisions compartides (102).

En els casos on la clínica de presentació és inespecífica i no s'acompanya de signes d'alarma, els metges de família es queixaven de les dificultats per activar el procés diagnòstic, a causa de l'accessibilitat limitada a proves i a consultes de ginecologia des de l'atenció primària. Els metges de capçalera anglesos coincidien en afirmar que les pacients amb símptomes inespecífics podien sofrir retard diagnòstic perquè els símptomes no complien els criteris per fer una derivació urgent. De fet, només una tercera part de les dones amb càncer d'ovari van ser derivades al CDR (112). Diferents autors consideren recomanable adoptar algorismes de diagnòstic més explícits i proporcionar un millor accés del metge de capçalera a proves diagnòstiques (42, 60).

Els metges de família suggerien incorporar la rutina de determinar sistemàticament el marcador tumoral CA125, davant la presència de símptomes inespecífics i inexplicats, especialment en les dones postmenopàusiques, tal com recomanen les guies. D'altra banda, el desenvolupament tecnològic dels ecògrafs i la limitació del nombre d'especialistes en diversos països ha fet que la tècnica ecogràfica s'estengui també a les consultes dels metges de família (113, 114) tal com s'està fent en alguns centres del nostre entorn. Alguns metges de família suggerien augmentar la formació en ecografia ginecològica i augmentar la dotació d'ecògrafs portàtils en els equips d'atenció primària i en els centres d'urgències d'atenció primària. En aquest sentit, un estudi danès (115) obre la possibilitat de garantir una avaluació ràpida de les dones simptomàtiques que no compleixen criteris per ser derivades a un CDR de càncer d'ovari i recomana estudiar la possibilitat d'oferir des de l'atenció primària accés directe a l'ETV mitjançant unitats formades per professionals d'infermeria específicament ensinistrats per a la pràctica d'ETV amb l'aplicació de les regles simples de IOTA (37), les quals tenen un bon rendiment en mans d'examinadors menys experimentats i han demostrat ser superiors al RMI per predir la malignitat d'una massa annexial, especialment en dones premenopàusiques (116).

Les dones i els professionals coincidien amb els resultats d'altres estudis¹⁰⁴ en què quan les investigacions són inadequades o els resultats s'interpreten com a negatius, si no hi ha un mecanisme de reavaluació, es poden perdre ocasions de diagnòstic oportú.

Els professionals opinaven, igual que en altres estudis, que la manca d'adherència a les proves recomanades o no anar a les visites de seguiment previstes com a estratègia de conducta expectant o no reconsultar quan persisteixen els símptomes, s'agreugen o apareixen de nous (117, 118), poden ser també oportunitats perdudes de diagnòstic. Coincideixen amb els resultats d'altres estudis (93, 119) en la importància d'establir l'anomenada xarxa de seguretat ("*safety-netting*") al voltant de pacients simptomàtiques, però que no compleixen criteris de derivació o de cap investigació. La xarxa de seguretat, inclou la informació compartida amb el pacient o amb el seu cuidador, amb l'objectiu d'ajudar-los a identificar la necessitat de buscar més ajuda mèdica si la seva condició no millora, canvia o si té preocupacions sobre la seva salut (120) i la planificació de visites programades en un termini acordat. Es considera una estratègia primordial per gestionar la incertesa clínica (119, 121), especialment, en l'atenció primària i d'emergència i és

particularment important en el seguiment del procés diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari a l'atenció primària.

Un cop establerta la necessitat de confirmació diagnòstica de la dona amb càncer d'ovari i l'inici del tractament, la majoria dels professionals, tant de l'entorn públic com privat, fan servir els seus contactes per aconseguir atenció ràpida a l'hospital de referència de l'especialitat. La majoria dels metges de família van considerar que no disposar de circuits preferencials preestablerts era una debilitat del sistema sanitari. Els professionals d'atenció primària valoraven molt positivament els CDR, però a diferència d'altres països (44, 112), en el nostre entorn, no existeix un circuit específic per al càncer d'ovari ni tampoc unitats de diagnòstic ràpid de càncer multidisciplinàries per a pacients amb símptomes inespecífics, però suggestius de malignitat que no tenen una via de derivació eficaç i directa, provocant retards en el diagnòstic i resultats potencialment més pobres (77). Aquesta estratègia és especialment pertinent en el cas de les dones amb càncer d'ovari, atès que aproximadament el 20% de dones amb nivells elevats de CA125 patiran càncers diferents del càncer d'ovari.

Finalment, tot i que l'estudi qualitatiu es va centrar en les experiències de les dones durant l'etapa prediagnòstica, els reptes de navegar per un sistema sanitari complex i canviant, s'estén més enllà de la fase de diagnòstic i afecta també a la fase de tractament i de pacient supervivent. A més dels aspectes esmentats relacionats amb el gènere (122), vam observar diferències arrelades en les condicions socioeconòmiques, les quals es reflecteixen en l'alfabetització sanitària, la capacitat de processar la informació, prendre decisions sobre la pròpia salut i en la cerca de recursos (sovint a través de la xarxa privada), amb les implicacions corresponents en les experiències de les pacients i en les disparitats en salut.

FORTALESES I LIMITACIONS

La majoria dels estudis avaluen els factors que influeixen en la supervivència del càncer d'ovari i auditen els resultats i el compliment dels tractaments sense tenir en compte la contribució dels factors prehospitalaris que podrien afectar la supervivència. L'estudi de supervivència de la cohort de dones diagnosticades de càncer d'ovari integra i relaciona les dades d'atenció primària, secundària i hospitalària juntament amb registres de mortalitat. Aquesta informació ens ha permès sintetitzar i descriure el procés de la dona amb càncer d'ovari, des de l'aparició dels primers canvis corporals fins a l'esdeveniment

final (mort o el darrer seguiment), durant els 5 anys següents al diagnòstic. L'estudi presentat és el primer d'aquestes característiques en el nostre àmbit.

La cohort no inclou tumors borderline ni altres tumors ovàrics epitelials no candidats a cirurgia amb intenció curativa. Totes les dones de la cohort van ser intervingudes en el Sistema Sanitari Públic Integrat Català. Desconeixem quants casos no inclosos en l'estudi van ser tractats en hospitals privats o quants van rebre altres tipus de tractaments, que no inclouen la cirurgia.

Pel que fa al perfil de les pacients, no hi ha informació sobre el nivell socioeconòmic, com a possible factor de confusió. Respecte a la comorbiditat, no vam fer servir el clàssic índex de Charlson sinó el classificador de grups de morbiditat ajustada (GMA) desenvolupat per l'Institut Català de la Salut (ICS) i el Servei Català de la Salut (CatSalut), el qual combina morbiditat i gravetat i permet assignar un nivell de complexitat clínica a cada pacient (123).

La cohort d'anàlisi és retrospectiva, i possiblement estan infraregistrades algunes variables clíniques, com la presentació dels símptomes inicials, els antecedents familiars i la informació sobre la presència de mutacions genètiques relacionades amb el càncer d'ovari, ja que l'estudi genètic sistemàtic en les dones afectades no es va implementar fins després d'iniciada la investigació. Per tant, no podem descartar el risc de biaixos d'informació que podrien distorsionar algunes estimacions. No obstant això, diversos estudis informen que les històries clíniques electròniques d'atenció primària mostren un bon nivell de registre i codificació, inclosos els diagnòstics de càncer i són de suficient qualitat per a la investigació (124).

Hem trobat pocs estudis que relacionin les rutes diagnòstiques de càncer d'ovari amb la supervivència a 1 i 5 anys. L'anàlisi i classificació de les diferents i variades rutes diagnòstiques del càncer d'ovari és complex a causa de les característiques de la presentació del càncer d'ovari, habitualment amb símptomes inespecífics i per la coexistència de comorbiditats (125). La definició de la via diagnòstica basada en dades administratives simplifica i estandarditza la classificació i presenta avantatges en els estudis poblacionals (84). La Declaració d'Aarhus facilita l'homogeneïtzació de la metodologia per avaluar els intervals. No obstant això, els intervals en atenció primària es podrien veure afectats per les característiques del model sanitari, així com pels mètodes

de recollida de dades, l'infraregistre de símptomes i la presència d'altres símptomes no relacionats amb el càncer d'ovari (68, 101).

Hem dissenyat un estudi mixt, en el qual la investigació qualitativa és complementària a la investigació quantitativa. El nostre propòsit és superar les limitacions de cada mètode i sumar les seves fortaleses per arribar a comprendre millor l'etapa prèvia al diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari en el nostre àmbit.

En relació amb la investigació qualitativa, és el primer estudi en el nostre entorn on els professionals d'atenció primària i ginecòlegs del sistema sanitari públic, analitzen i reflexionen conjuntament sobre les experiències de les dones amb càncer d'ovari. Els resultats ofereixen una visió àmplia de les dificultats del diagnòstic precoç de les dones amb càncer d'ovari. Tot i no ser generalitzables, els nostres resultats poden servir com a base teòrica per analitzar un fenomen similar en altres contextos.

L'estudi es basa en les narracions de dones diagnosticades de càncer d'ovari en el nostre entorn. La selecció de la mostra es va fer mitjançant mostreig intencional per poder obtenir la més gran variabilitat discursiva. Es va aconseguir la saturació de dades amb 24 entrevistes, la qual cosa dona suport a les nostres troballes. El guió de l'entrevista va ser acordat per tots els membres de l'equip de recerca, inclosa una representant d'una associació d'afectades de càncer d'ovari (ASACO).

En la selecció de les dones amb càncer d'ovari entrevistades, es van excloure les dones amb estadi molt avançat. Tampoc es va tenir en compte l'estatus socioeconòmic, les comorbiditats o la raça/ètnia. Tot i que pot existir un biaix de selecció, en estudis previs publicats no es van identificar diferències importants en les experiències dels grups ètnics minoritaris o de les persones econòmicament desfavorides (95).

Els relats verbalitzats i retrospectius de les dones podria considerar-se una limitació. Les narracions, com qualsevol experiència, són el resultat d'un procés de percepció i interpretació personal. En tractar-se d'un estudi retrospectiu, el registre i interpretació d'esdeveniments passats poden veure's afectats per les experiències posteriors. És probable que moltes dones entrevistades no fossin conscients de les possibles barreres psicològiques o de gènere quan es van enfrontar per primer cop als símptomes. No obstant aquestes limitacions, la triangulació de tècniques (entrevistes individuals i grups focals) i de fonts d'informació (pacients i professionals), junt amb els comentaris sobre les

pròpies experiències dels professionals al llarg de la seva pràctica clínica, creiem que augmenta la validesa dels nostres resultats.

Finalment, el nombre de participants dels dos grups focals va ser superior als estàndards recomanats i la proporció de metges de família era major que la d'altres professionals. Tot i això, es va aconseguir que els grups tinguessin suficient capacitat d'interacció per afavorir el debat i que fossin prou heterogenis per enriquir el discurs. Però no podem descartar que la percepció d'uns professionals envers els altres hagi afectat les seves contribucions, inhibint la participació o condicionat la resposta.

PERSPECTIVES FUTURES

En el retard diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari influeixen tant factors individuals com factors del sistema sanitari. En l'àmbit individual, caldria aprofundir en com els rols tradicionals de gènere, el nivell socioeconòmic i la diversitat cultural condicionen la capacitat de les dones per gestionar la seva pròpia salut i per interactuar amb els professionals de la salut i el sistema sanitari. Al mateix temps, caldria investigar la influència de les xarxes socials en l'interval de valoració dels canvis corporals i en el de cerca d'ajuda en les dones simptomàtiques.

Paral·lelament, pel que fa als factors assistencials que afecten el procés diagnòstic de les dones amb càncer d'ovari, caldria avaluar el rendiment de les diferents estratègies diagnòstiques que combinen marcadors tumorals i l'ETV (seqüencial, en paral·lel o segons índex de puntuació) en les dones amb sospita de càncer d'ovari en l'entorn de l'atenció primària.

Però probablement, la principal conseqüència extreta d'aquest estudi és la necessitat d'implantar i avaluar un programa de diagnòstic ràpid específic per a dones amb sospita de càncer d'ovari, així com la implementació de circuits ràpids des de l'atenció primària a l'atenció secundària per l'estudi de pacients amb símptomes inespecífics, poc definits però preocupants.

6. CONCLUSIONS

1. L'impacte dels factors assistencials prehospitalaris en la supervivència de les dones amb càncer d'ovari és limitat.
2. En el nostre estudi, la via d'emergències presenta unes taxes de supervivència similars a les altres rutes diagnòstiques, la qual cosa suggereix que, mentre no existeixin circuits de diagnòstic ràpid per dones amb sospita de càncer d'ovari, la via d'emergències és eficaç.
3. L'avaluació de les dones amb càncer d'ovari durant l'etapa prehospitalària, comparat amb els països que tenen implementat un programa de diagnòstic ràpid de càncer d'ovari, és més perllongada. Un interval diagnòstic llarg pot influir en l'experiència de les dones i en la qualitat de l'atenció percebuda.
4. Promoure l'alfabetització en salut i la confiança de les dones en les pròpies observacions sobre els canvis corporals, pot reduir l'interval de valoració i de cerca d'ajuda.
5. L'escolta activa, el respecte a les experiències subjectives de les dones, una anamnesi i exploració física adequada i la continuïtat de l'atenció són elements afavoridors d'una correcta avaluació i gestió de les dones amb sospita del càncer d'ovari en l'atenció primària.
6. Cal sistematitzar l'enregistrament dels antecedents familiars de càncer en la història clínica d'atenció primària, sobretot d'aquells càncers amb un possible component hereditari.
7. Tot i les recomanacions de les guies de pràctica clínica sobre la determinació del CA 125 en la investigació de les dones amb símptomes abdominopelvians inespecífics, aquest és un biomarcador poc sol·licitat des de l'atenció primària, malgrat la seva accessibilitat.
8. En el context de l'atenció primària, l'accés directe a l'ecografia transvaginal podria afavorir una millor i més ràpida avaluació de les dones amb símptomes abdominopelvians inespecífics.

9. En les dones amb símptomes inespecífics persistents i proves amb resultats negatius, el seguiment i una avaluació més acurada poden evitar el retard diagnòstic d'un possible càncer d'ovari.

10. Finalment i com a principal conclusió d'aquest estudi, assenyallem la necessitat d'implantar circuits de diagnòstic ràpid per a la confirmació diagnòstica de les dones amb sospita de càncer d'ovari en l'atenció sanitària de Catalunya.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020. (Accessed on february 7, 2023). Available from: <https://gco.iarc.fr/today>.
3. Cabasag CJ, Fagan PJ, Ferlay J, Vignat J, Laversanne M, Liu L, et al. Ovarian cancer today and tomorrow: A global assessment by world region and Human Development Index using GLOBOCAN 2020. *Int J Cancer.* 2022;151(9):1535-1541.
4. National Cancer Institut. The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) [Internet]. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. U.S. [Accessed on february 7, 2023]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>.
5. Dyba T, Randi G, Bray F, Martos C, Giusti F, Nicholson N, et al. The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. *Eur J Cancer.* 2021;157:308-347.
6. European Commission. ECIS - European Cancer Information System [Internet]. Brussel (Accessed on february 7, 2023). Available from: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>.
7. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al; EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2014;15(1):23-34.
8. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al; CONCORD Working Group. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet.* 2018;391:1023-1075.
9. Matz M, Coleman MP, Carreira H, Salmerón D, Chirlaque MD, Allemani C; CONCORD Working Group. Worldwide comparison of ovarian cancer survival: Histological group and stage at diagnosis (CONCORD-2). *Gynecol Oncol.* 2017;144(2):396-404.
10. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España [Internet]. Spain: REDECAN; 2023 [Accessed on february 11, 2023]. Available from: <https://redecan.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>.
11. Guevara M, Molinuevo A, Salmerón D, Marcos-Gragera R, Carulla M, Chirlaque MD, et al. Cancer Survival in Adults in Spain: A Population-Based Study of the Spanish Network of Cancer Registries (REDECAN). *Cancers (Basel).* 2022;14(10):2441
12. Canal Salut, Generalitat de Catalunya. El càncer a Catalunya. Càncer d'ovari i annexes [Internet]. Catalunya: Pla Director Oncologia; 2017. [Accessed on february 22, 2023]. Available from: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/c/cancer/recursos-professionals/estadistiques/sobre>.
13. De Leo A, Santini D, Ceccarelli C, Santandrea G, Palicelli A, Acquaviva G, et al. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(4):697.
14. Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin.* 2019; 69(4):280-304
15. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155 Suppl 1(Suppl 1):61-85.
16. Chen L, Berek JS. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Incidence and risk factors [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, Don DS; 2023 [Accessed on february 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
17. Schenken RS. Endometriosis: Pathogenesis, epidemiology, and clinical impact [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Barbieri RL; 2022 [Accessed on february 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.

18. Martin KA, Barbieri RL. Menopausal hormone therapy: Benefits and risks [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Snyder PJ, Crowley WF; 2022 [Accessed on february 22, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
19. Fauser BC. Overview of ovulation induction [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Barbieri R, Crowley WF; 2022 [Accessed on february 22, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
20. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med*. 2017;14(1):9-32.
21. McAlpine JN, Hanley GE. Opportunistic salpingectomy for ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinoma risk reduction [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, Sharp HT; 2022 [Accessed on february 22, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
22. Ghose A, Bolina A, Mahajan I, Raza SA, Clarke M, Pal A, et al. Hereditary Ovarian Cancer: Towards a Cost-Effective Prevention Strategy. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 23;19(19):12057.
23. Peshkin BN, Isaacs C. Overview of hereditary breast and ovarian cancer syndromes associated with genes other than BRCA1/2 [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Chagpar AB Goff V, Burstein HJ, Sharp HT; 2023 [Accessed on february 22, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
24. Fletcher GS. Evidence-based approach to prevention [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Elmore JG, Givens J; 2022 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
25. Carlson KJ. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Incidence and risk factors [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Elmore JG, Goff B; 2022 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
26. Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Singh N, Ryan A, Karpinskyj C, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 5;397(10290):2182-2193.
27. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. US Preventive Services Task Force Screening for Ovarian Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319: 588-94.
28. Marzo-Castillejo M, Bartolomé-Moreno C, Bellas-Beceiro B, Melús-Palazón E, Vela-Vallespín C. Recomendaciones de Prevención del Cáncer. Actualización PAPPS 2022 [PAPPS Expert Groups. Cancer prevention recommendations: Update 2022]. *Aten Primaria*. 2022;54 Suppl 1(Suppl 1).
29. US Preventive Services Task Force; Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2019;322(7):652-665.
30. Daly MB, Pal T, Berry MP, Buys SS, Dickson P, Domchek SM, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(1):77-10.
31. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(10):1122-1132.
32. Muto MG. Approach to the patient with an adnexal mass [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Sharp HT, Goff B, Levine D; 2022 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
33. Goff BA. Early detection of epithelial ovarian cancer: Role of symptom recognition [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Barbieri, RL HT, Charkrabarti; 2022 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
34. Goff BA, Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*. 2004;291(22):2705-12.

35. Koo MM, Hamilton W, Walter FM, Rubin GP, Lyratzopoulos G. Symptom Signatures and Diagnostic Timeliness in Cancer Patients: A Review of Current Evidence. *Neoplasia*. 2018;20(2):165-174.
36. Hamilton W, Peters TJ, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ*. 2009; 25;339:b2998.
37. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31(6):681-90.
38. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, Froyman W, Benacerraf BR, Bennett GL, P. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology*. 2020;294(1):168-185.
39. Li AJ. Adnexal mass: Role of serum biomarkers in diagnosing epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, Chakraborti A; 2023 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
40. Funston G, Van Melle M, Baun ML, Jensen H, Helsper C, Emery J, et al. Variation in the initial assessment and investigation for ovarian cancer in symptomatic women: a systematic review of international guidelines. *BMC Cancer*. 2019;19(1):1028.
41. Funston G, Hardy V, Abel G, Crosbie EJ, Emery J, Hamilton W, et al. Identifying Ovarian Cancer in Symptomatic Women: A Systematic Review of Clinical Tools. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3686.
42. Funston G, Crosbie EJ, Hamilton W, Walter FM. Detecting ovarian cancer in primary care: can we do better? *Br J Gen Pract*. 2022;72(720):312-313.
43. Barr CE, Funston G, Jeevan D, Sundar S, Mounce LTA, Crosbie EJ. The Performance of HE4 Alone and in Combination with CA125 for the Detection of Ovarian Cancer in an Enriched Primary Care Population. *Cancers (Basel)*. 2022;14(9):2124.
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Suspected cancer: recognition and referral NICE guideline [NG12] [Internet]. United Kingdom: NICE, 2021 [Accessed on february 22, 2023]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/chapter/1-Guidance#detection-in-primary-care>.
45. Vela-Vallespín C, López-Grado Padreny J, Marzo-Castillejo M. El cáncer de ovario. *MC. Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2014;21:201-210.
46. Healthcare Improvement Scotland, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of epithelial ovarian cancer: a national clinical guideline, SIGN 135 [Internet]. Edinburgh: SIGN, 2018. [Accessed on february 22, 2023]. Available from: https://www.sign.ac.uk/media/2010/sign135_oct2022.pdf.
47. Sundar S, Rick C, Dowling F, Au P, Snell K, Rai N, et al. Refining Ovarian Cancer Test Accuracy Scores (ROCKeTS): protocol for a prospective longitudinal test accuracy study to validate new risk scores in women with symptoms of suspected ovarian cancer. *BMJ Open*. 2016;6(8):e010333.
48. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, Karp I, Martins C, Feng J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):285-91.
49. Funston G, Hamilton W, Abel G, Crosbie EJ, Rous B, Walter FM. The diagnostic performance of CA125 for the detection of ovarian and non-ovarian cancer in primary care: a population-based cohort study. *PLoS Med* 2020;17(10): e1003295.
50. Salani R, Cosgrove CM. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Surgical staging [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, Garcia RL; 2023 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
51. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C; ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018 1;29(Suppl 4):iv259.

52. Salani R , Cosgrove CM. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: Surgical cytoreduction [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, García RL; 2023 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
53. Herzog TJ. Adjuvant therapy of early-stage (stage I and II) epithelial ovarian, fallopian tube, or peritoneal cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, Dizon MD; 2021 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
54. Herzog TJ, Armstrong DK. First-line chemotherapy for advanced (stage III or IV) epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, Dizon MD; 2023 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
55. Moore KL, Markham MJ. First-line chemotherapy for advanced (stage III or IV) epithelial ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancer [Internet]. Waltham (MA): UpToDate, Goff B, Dizon MD; 2023 [Accessed on february 24, 2023]. Available from: <http://www.uptodate.com>.
56. Vedsted P, Olesen F. Are the serious problems in cancer survival partly rooted in gatekeeper principles? An ecologic study. *Br J Gen Pract*. 2011;61(589):e508-12.
57. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank Q*. 2005;83(3):457-502.
58. Sripa P, Hayhoe B, Garg P, Majeed A, Greenfield G. Impact of GP gatekeeping on quality of care, and health outcomes, use, and expenditure: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2019;69(682):e294-e303.
59. Lyratzopoulos G, Wardle J, Rubin G. Rethinking diagnostic delay in cancer: how difficult is the diagnosis? *BMJ*. 2014;349:g7400.
60. Buntinx F, Mant D, Van den Bruel A, Donner-Banzhof N, Dinant GJ. Dealing with low-incidence serious diseases in general practice. *Br J Gen Pract*. 2011;61(582):43-6.
61. CatSalut, Generalitat de Catalunya. Atenció a la salut sexual i reproductiva (ASSIR) [Internet]. Catalunya: CatSalut, 2022 [Accessed on march 8, 2023]. Available from: <https://catsalut.gencat.cat/ca/serveis-sanitaris/atencio-primaria-comunitaria/>
62. Generalitat de Catalunya. 14 de febrer, Dia Europeu de la Salut Sexual [Internet]. Catalunya: Generalitat de Catalunya, 2009. [Accessed on march 8, 2023]. Available from: <https://govern.cat/salaprensa/notes-premsa/2449/14-febrer-dia-europeu-salut-sexual>
63. Jensen H, Tørring ML, Vedsted P. Prognostic consequences of implementing cancer patient pathways in Denmark: a comparative cohort study of symptomatic cancer patients in primary care. *BMC Cancer*. 2017;17(1):627.
64. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson Jet al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015;112 (Suppl 1):S92-107.
65. Møller H, Gildea C, Meechan D, Rubin G, Round T, Vedsted P. Use of the English urgent referral pathway for suspected cancer and mortality in patients with cancer: cohort study. *BMJ*. 2015;351:h5102.
66. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, 2021 [Accessed on march 8, 2023]. Available from: https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf
67. Weller D, Vedsted P, Anandan C, Zalounina A, Fourkala EO, Desai R, Et al; ICBP Module 4 Working Group*. An investigation of routes to cancer diagnosis in 10 international jurisdictions, as part of the International Cancer Benchmarking Partnership: survey development and implementation. *BMJ Open*. 2016;6(7):e009641
68. Tørring ML, Falborg AZ, Jensen H, Neal RD, Weller D, Reguilon I et al. Advanced-stage cancer and time to diagnosis: An International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP) cross-sectional study. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(5):e13100.
69. Elliss-Brookes L, McPhail S, Ives A, Greenslade M, Shelton J, Hiom S, et al. Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets. *Br J Cancer*. 2012;107(8):1220-6.

70. Muller P, Walters S, Coleman MP, Woods L. Which indicators of early cancer diagnosis from population-based data sources are associated with short-term mortality and survival? *Cancer Epidemiol.* 2018;56:161-170.
71. McPhail S, Elliss-Brookes L, Shelton J, Ives A, Greenslade M, Vernon S, et al Emergency presentation of cancer and short-term mortality. *Br J Cancer.* 2013;109(8):2027-34.
72. Menon U, Weller D, Falborg AZ, Jensen H, Butler J, Barisic A, et al.; ICBP Module 4 Working Group. Diagnostic routes and time intervals for ovarian cancer in nine international jurisdictions; findings from the International Cancer Benchmarking Partnership (ICBP). *Br J Cancer.* 2022;127(5):844-854.
73. National Cancer Expert Reference Group, Cancer Australia and Cancer Council Australia. The Optimal Care Pathways, Ovarian Cancer [Internet]. Victoria, Australia: Cancer Council Victoria, 2017. [Accessed on march 8, 2023]. Available from: https://www.cancervic.org.au/downloads/health-professionals/optimal-care-pathways/I-PACED_ovarian_cancers_resource_card_online.pdf
74. Probst HB, Hussain ZB, Andersen O. Cancer patient pathways in Denmark as a joint effort between bureaucrats, health professionals and politicians--a national Danish project. *Health Policy.* 2012;105(1):65-70.
75. Wilkens J, Thulesius H, Schmidt I, Carlsson C. The 2015 National Cancer Program in Sweden: Introducing standardized care pathways in a decentralized system. *Health Policy.* 2016;120(12):1378-1382
76. Prades J, Espinàs JA, Font R, Argimon JM, Borràs JM. Implementing a Cancer Fast-track Programme between primary and specialised care in Catalonia (Spain): a mixed methods study. *Br J Cancer.* 2011;105(6):753-9.
77. Fuller E, Fitzgerald K, Hiom S. Accelerate, Coordinate, Evaluate Programme: a new approach to cancer diagnosis. *Br J Gen Pract.* 2016;66(645):176-7.
78. Vedsted P, Olesen F. A differentiated approach to referrals from general practice to support early cancer diagnosis - the Danish three-legged strategy. *Br J Cancer.* 2015;112 Suppl 1(Suppl 1):S65-9.
79. Olesen F, Hansen RP, Vedsted P. Delay in diagnosis: the experience in Denmark. *Br J Cancer.* 2009;101 Suppl 2(Suppl 2):S5-8.
80. Andersen BL, Cacioppo JT. Delay in seeking a cancer diagnosis: delay stages and psychophysiological comparison processes. *Br J Soc Psychol.* 1995 Mar;34 (Pt 1):33-52
81. Walter F, Webster A, Scott S, Emery J. The Andersen Model of Total Patient Delay: a systematic review of its application in cancer diagnosis. *J Health Serv Res Policy.* 2012;17(2):110-8.
82. Weller D, Vedsted P, Rubin G, Walter FM, Emery J, Scott S, et al. The Aarhus statement: improving design and reporting of studies on early cancer diagnosis. *Br J Cancer.* 2012;106(7):1262-7.
83. Scott SE, Walter FM, Webster A, Sutton S, Emery J. The model of pathways to treatment: conceptualization and integration with existing theory. *Br J Health Psychol.* 2013;18(1):45-65.
84. Zhou Y, Abel GA, Hamilton W, Pritchard-Jones K, Gross CP, Walter FM, et al Diagnosis of cancer as an emergency: a critical review of current evidence. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017;14(1):45-56.
85. Dilley J, Burnell M, Gentry-Maharaj A, Ryan A, Neophytou C, Apostolidou S, et al. Ovarian cancer symptoms, routes to diagnosis and survival - Population cohort study in the 'no screen' arm of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Gynecol Oncol.* 2020;158(2):316-322.
86. Barclay M, Gildea C, Poole J, Hirschowitz L, Menon U, Nordin A. Factors Affecting Short-term Mortality in Women With Ovarian, Tubal, or Primary Peritoneal Cancer: Population-Based Cohort Analysis of English National Cancer Registration Data. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(1):56-65.
87. Murchie P, Smith SM, Yule MS, Adam R, Turner ME, Lee AJ, et al. Does emergency presentation of cancer represent poor performance in primary care? Insights from a novel analysis of linked primary and secondary care data. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1148-1158.

88. Altman AD, Lambert P, Love AJ, Turner D, Lotocki R, Dean E, et al. Examining the Effects of Time to Diagnosis, Income, Symptoms, and Incidental Detection on Overall Survival in Epithelial Ovarian Cancer: Manitoba Ovarian Cancer Outcomes (MOCO) Study Group. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27(8):1637-1644.
89. Love AJ, Lambert P, Turner D, Lotocki R, Dean E, Popowich S, et al. Diagnostic and referral intervals for Manitoba women with epithelial ovarian cancer - the Manitoba Ovarian Cancer Outcomes (MOCO) study group: a retrospective cross-sectional study. *CMAJ Open*. 2017;5(1):E116-E122.
90. Kirwan JM, Tincello DG, Herod JJ, Frost O, Kingston RE. Effect of delays in primary care referral on survival of women with epithelial ovarian cancer: retrospective audit. *BMJ*. 2002;324(7330):148-51.
91. CatSalut. Generalitat de Catalunya. Reordenació de l'atenció oncològica d'alta especialització [Internet] Catalunya: CatSalut, 2019 [Accessed on march 8, 2023]. Available from: <https://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/1323.3>
92. Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*. 2011;377(9760):127-38.
93. Johansen ML, Holtedahl KA, Rudebeck CE. How does the thought of cancer arise in a general practice consultation? Interviews with GPs. *Scand J Prim Health Care*. 2012;30(3):135-40.
94. Berenguera A, Fernández de Sanmamed MJ, Pons M, Pujol E, Rodríguez D, Saura S. Escuchar, observar y comprender. Recuperando la narrativa en las Ciencias de la Salud. Aportaciones de la investigación cualitativa. [Internet]. Barcelona: IDIAP J. Gol, 2014 [Accessed on march 8, 2023]. Available from: <https://saludcomunitaria.files.wordpress.com/2014/12/escucharobservarcomprender.pdf>
95. Smith LK, Pope C, Botha JL. Patients' help-seeking experiences and delay in cancer presentation: a qualitative synthesis. *Lancet*. 2005;366(9488):825-31.
96. Whitaker KL, Smith CF, Winstanley K, Wardle J. What prompts help-seeking for cancer 'alarm' symptoms? A primary care based survey. *Br J Cancer*. 2016;114(3):334-9.
97. Fitch M, Deane K, Howell D, Gray RE. Women's experiences with ovarian cancer: reflections on being diagnosed. *Can Oncol Nurs J*. 2002;12(3):152-68. English, French.
98. Brain KE, Smits S, Simon AE, Forbes LJ, Roberts C, Robbé IJ, et al. Ovarian cancer symptom awareness and anticipated delayed presentation in a population sample. *BMC Cancer*. 2014;14:171.
99. Low EL, Whitaker KL, Simon AE, Sekhon M, Waller J. Women's interpretation of and responses to potential gynaecological cancer symptoms: a qualitative interview study. *BMJ Open*. 2015;5(7):e008082.
100. Jelacic L, Brooker J, Shand L, Knight T, Ricciardelli L, Denham G, et al. Experiences and health care preferences of women with ovarian cancer during the diagnosis phase. *Psychooncology*. 2019;28(2):379-385.
101. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-7.
102. Medina-Perucha L, García-Sangenís A, Moragas A, Gálvez-Hernández P, Cots JM, Lanau-Roig A, et al. Autonomy, power dynamics and antibiotic use in primary healthcare: A qualitative study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0244432.
103. Salamonsen A, Ahlzén R. Epistemological challenges in contemporary Western healthcare systems exemplified by people's widespread use of complementary and alternative medicine. *Health (London)*. 2018;22(4):356-371.
104. Lyratzopoulos G, Vedsted P, Singh H. Understanding missed opportunities for more timely diagnosis of cancer in symptomatic patients after presentation. *Br J Cancer*. 2015;112 Suppl 1(Suppl 1):S84-91
105. McCartney M. One problem. *BMJ*. 2014;348:g3584.

106. Harris M, Vedsted P, Esteva M, Murchie P, Aubin-Auger I, Azuri J, et al. Identifying important health system factors that influence primary care practitioners' referrals for cancer suspicion: a European cross-sectional survey. *BMJ Open*. 2018;8(9):e022904
107. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012;380(9836):37-43.
108. Ridd MJ, Ferreira DL, Montgomery AA, Salisbury C, Hamilton W. Patient-doctor continuity and diagnosis of cancer: electronic medical records study in general practice. *Br J Gen Pract*. 2015;65(634):e305-11.
109. Siminoff LA, Rogers HL, Thomson MD, Dumenci L, Harris-Haywood S. Doctor, what's wrong with me? Factors that delay the diagnosis of colorectal cancer. *Patient Educ Couns*. 2011;84(3):352-8.
110. Hansen RP, Vedsted P, Sokolowski I, Søndergaard J, Olesen F. General practitioner characteristics and delay in cancer diagnosis. a population-based cohort study. *BMC Fam Pract*. 2011;12:100.
111. Singh H, Connor DM, Dhaliwal G. Five strategies for clinicians to advance diagnostic excellence. *BMJ*. 2022;376:e068044.
112. Baun ML, Jensen H, Falborg AZ, Heje HN, Petersen LK, Vedsted P. Ovarian cancer suspicion, urgent referral and time to diagnosis in Danish general practice: a population-based study. *Fam Pract*. 2019;36(6):751-757.
113. Aakjær Andersen C, Jensen MBB, Toftegaard BS, Vedsted P, Harris M, Research Group Ö. Primary care physicians' access to in-house ultrasound examinations across Europe: a questionnaire study. *BMJ Open*. 2019;9(9):e030958.
114. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya.. Introducció de l'ecografia clínica a l'atenció primària i comunitària [Internet] Catalunya: Direcció General de Planificació en Salut, Direcció Estratègica d'Atenció Primària i Comunitària, 2022. [Accessed on march 8, 2023]. Available from: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/ambits-estrategics/atencio-primaria-comunitaria/docs/introduccio-ecografia-clinica-apic.pdf
115. Ladegaard Baun ML, Dueholm M, Heje HN, Hamilton W, Petersen LK, Vedsted P. Direct access from general practice to transvaginal ultrasound for early detection of ovarian cancer: a feasibility study. *Scand J Prim Health Care*. 2021;39(2):230-239.
116. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer*. 2013;108(12):2448-54.
117. Jensen H, Nissen A, Vedsted P. Quality deviations in cancer diagnosis: prevalence and time to diagnosis in general practice. *Br J Gen Pract*. 2014;64(619):e92-8.
118. Singh H, Giardina TD, Petersen LA, Smith MW, Paul LW, Dismukes K, Bhagwath G, Thomas EJ. Exploring situational awareness in diagnostic errors in primary care. *BMJ Qual Saf*. 2012;21(1):30-8.
119. Mendonca SC, Abel GA, Saunders CL, Wardle J, Lyratzopoulos G. Pre-referral general practitioner consultations and subsequent experience of cancer care: evidence from the English Cancer Patient Experience Survey. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016;25(3):478-90.
120. Edwards PJ, Silverston P, Sprackman J, Roland D. Safety-netting in the consultation. *BMJ*. 2022;378:e069094.
121. Virgilsen LF, Pedersen AF, Vedsted P, Petersen GS, Jensen H. Alignment between the patient's cancer worry and the GP's cancer suspicion and the association with the interval between first symptom presentation and referral: a cross-sectional study in Denmark. *BMC Fam Pract*. 2021;22(1):129.
122. Holden CE, Wheelwright S, Harle A, Wagland R. The role of health literacy in cancer care: A mixed studies systematic review. *PLoS One*. 2021;16(11):e0259815.
123. Monterde D, Vela E, Clèries M; grupo colaborativo GMA. Los grupos de morbilidad ajustados: nuevo agrupador de morbilidad poblacional de utilidad en el ámbito de la atención primaria [Adjusted morbidity groups: A new multiple morbidity measurement of use in Primary Care]. *Aten Primaria*. 2016;48(10):674-682. Spanish.

124. Recalde M, Manzano-Salgado CB, Díaz Y, Puente D, Garcia-Gil MDM, Marcos-Gragera R, et al. Validation Of Cancer Diagnoses In Electronic Health Records: Results From The Information System For Research In Primary Care (SIDIAP) In Northeast Spain. *Clin Epidemiol.* 2019;11:1015-1024.
125. Coxon D, Campbell C, Walter FM, Scott SE, Neal RD, Vedsted P, et al. The Aarhus statement on cancer diagnostic research: turning recommendations into new survey instruments. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):677.