



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

FACULDADE DE CIENCIAS DA SAÚDE

MÁSTER EN: ASISTENCIA Y INVESTIGACIÓN SANITARIA

ESPECIALIDAD: INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Curso académico 2020-2021

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**Cirugía de Mohs aplicada al carcinoma
epidermoide oral.**

Alicia González Mourelle

Fecha de presentación del trabajo: 29/07/2021

DIRECTORAS

María Sobrido Prieto

Alejandra Outeiriño Fernández

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	4
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS	5
RESUMEN ESTRUCTURADO	6
STRUCTURED SUMMARY	6
RESUMO ESTRUCTURADO	6
1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA.....	8
1.1 El cáncer oral.....	8
1.2 Tratamiento del cáncer oral.....	8
1.3 Márgenes quirúrgicos.....	9
1.4 Análisis intraoperatorio de la pieza quirúrgica.....	10
1.5 La cirugía de Mohs.....	10
2 BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE.....	12
3 HIPÓTESIS.....	13
4 OBJETIVOS.....	14
4.1 Objetivo general.....	14
4.2 Objetivos específicos.....	14
5 METODOLOGÍA	15
5.1 Tipo de estudio.....	15
5.2 Ámbito y período de estudio.....	15
5.3 Selección de la muestra	15
5.3.1 Criterios de selección	15
5.4 Justificación del tamaño muestral.....	16
5.5 Proceso de aleatorización	16
5.6 Mediciones	16
5.7 Descripción de la intervención	18
5.7.1 Fase 0: Fase preparatoria.....	18
5.7.2 Fase 1: Intervención.....	20
5.7.3 Fase 2: Recogida de datos.....	23
5.7.4 Fase 3: Análisis de datos y publicación de resultados	23
5.8 Limitaciones del estudio	24
6 PLAN DE TRABAJO.....	25
7 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.....	26

8	APLICABILIDAD	27
9	PLAN DE DIFUSION DE RESULTADOS	28
10	FINANCIACIÓN DE INVESTIGACIÓN	29
	10.1 Recursos necesarios	29
	10.2 Posibles fuentes de financiación	29
	BIBLIOGRAFÍA.....	31
	ANEXOS	36
	Anexo I. Estadaje tumoral	37
	Anexo II. Niveles ganglionares cervicales:.....	38
	Anexo III. Estadios TMN de labio y cavidad oral	41
	Anexo IV. Hoja de recogida de datos	47
	Anexo V. Hoja de solicitud al comité de ética	51
	Anexo VI. Hoja de información al/la participante adulto/a	52
	Anexo VII. Documento de consentimiento para la participación en un estudio de investigación	57

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Cronograma.....	25
Tabla 2: Plan de financiación.....	29
Tabla 3: Estadios tumorales.....	37
Tabla 4: Niveles ganglionares cervicales.....	39
Tabla 5: Estadios TNM de labio y cavidad oral.....	42
Tabla 6: Tamaño del tumor primario (T) en labio y cavidad oral.....	43
Tabla 7: Estadiaje cervical clínico en labio y cavidad oral.....	44
Tabla 8: Estadiaje cervical patológico en labio y cavidad oral.....	45
Tabla 9: Metástasis a distancia en labio y cavidad oral.....	46
Tabla 10: Hoja de recogida de datos del cirujano maxilofacial.....	47
Tabla 11: Hoja de recogida de datos del anatomopatólogo.....	50
Ilustración 1: Niveles ganglionares cervicales.....	38

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

AJCC	American Joint Committee on Cancer
CEI	Comité de Ética de Investigación
CEO	Carcinoma Epidermoide Oral
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
CHUS	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
ECM	Esternocleidomastoideo
EEN -	Extensión Extranodal Negativa
EEN +	Extensión Extranodal Positiva
IP	Investigador Principal
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
OCT	Optimum Cutting Temperature
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
RM	Resonancia Magnética
TAC	Tomografía Axial Computarizada
UICC	Union for International Cancer Control
VPH	Virus Papiloma Humano
VYI	Vena Yugular Interna

RESUMEN ESTRUCTURADO

- **INTRODUCCIÓN:** El carcinoma epidermoide oral es una neoplasia maligna cuyo principal tratamiento es la resección quirúrgica. Existen diferentes técnicas de análisis de la muestra que pueden implicar cambios pronósticos.
- **OBJETIVOS:** Comparar la supervivencia de los pacientes cuya muestra se analizó mediante cirugía de Mohs en comparación con los que utilizaron la técnica convencional.
- **METODOLOGÍA:** Se realizará un estudio de campo multicéntrico en pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide oral en los servicios de cirugía maxilofacial del CHUAC, CHUS y POVISA desde enero de 2022 hasta junio de 2030, y que sean subsidiarios de tratamiento quirúrgico.

STRUCTURED SUMMARY

- **INTRODUCTION:** Oral epidermoid carcinoma is a malignant neoplasm whose main treatment is surgical resection. There are different sample analysis techniques that may involve prognostic changes.
- **OBJECTIVES:** To compare the survival of patients whose sample was analyzed by Mohs surgery compared to those who used the conventional technique.
- **METHODOLOGY:** A multicenter field study will be conducted in patients diagnosed with oral epidermoid carcinoma in the Maxillofacial surgery services of CHUAC, CHUS and POVISA from January 2022 to June 2030, and who are subsidiary to surgical treatment.

RESUMO ESTRUCTURADO

- **INTRODUCCIÓN:** O carcinoma epidermoide oral é unha neoplasia maligna. O seu principal tratamento é a resección quirúrgica. Existen diferentes formas de analizar a mostra que poden implicar cambios pronósticos.

- OBXECTIVO: Comparar a supervivencia dos pacientes de quen se analizou a mostra mediante ciruxía de Mohs en comparación cos que utilizaron a técnica convencional.
- METODOLOXÍA: Realizarase un estudo de campo multicéntrico en doentes diagnosticados de carcinoma epidermoide oral nos servizos de ciruxía maxilofacial do CHUAC, do CHUS e de POVISA dende xaneiro de 2022 ata xuño de 2030, e que sexan subsidiarios de tratamento quirúrxico.

1 ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1.1 El cáncer oral

El CEO (Carcinoma Epidermoide Oral) es una neoplasia maligna derivada del epitelio escamoso estratificado, que tiene capacidad de crecimiento destructivo y de provocar metástasis a distancia ⁽¹⁾.

Es la décimo cuarta neoplasia en frecuencia en el mundo, según datos de GLOBOCAN 2018 ⁽²⁾. La incidencia anual del CEO ocupa el décimo quinto puesto con 354.864 casos al año (4 de cada 100.000 habitantes/año) ⁽²⁾. En España en 2018 se desarrollaron 5691 nuevos casos de CEO (5,6 por cada 100.000 habitantes/año) y murieron 1812 personas por este motivo ⁽²⁾.

Su desarrollo depende de elementos genéticos, hábitos de vida y nivel socioeconómico. Entre los factores genéticos los más comunes son las mutaciones en P53, CDKN2A, PTEN, HRAS y PIK3CA ⁽³⁾. Entre los hábitos de vida nos gustaría destacar el consumo de alcohol ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾, tabaco ⁽⁶⁾, ⁽⁷⁾, ⁽⁵⁾, cannabis ⁽⁸⁾, mate ⁽⁹⁾, carnes procesadas o comidas fermentadas ⁽¹⁰⁾. La infección por el VPH (virus papiloma humano) también es considerado un factor etiológico ⁽⁴⁾. Otros factores son el índice de masa corporal ⁽¹¹⁾, el nivel socioeconómico ⁽¹²⁾, el microbioma oral ⁽¹³⁾, la inmunodepresión ⁽¹⁴⁾, la irritación crónica ⁽¹⁵⁾, la radiación ultravioleta ⁽¹⁶⁾ o la radiación ionizante ⁽¹⁷⁾.

1.2 Tratamiento del cáncer oral

Para la toma de decisiones se aconseja utilizar las guías clínicas NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ⁽¹⁸⁾. Existen dos modalidades terapéuticas en el tratamiento del CEO:

- a) Terapia única: se utiliza en estadios tempranos. Consiste en utilizar cirugía o radioterapia como tratamiento único. Existen cuatro estadios en función del tamaño del tumor, de la extensión ganglionar y de las metástasis a distancia (ver [anexos I, II y III](#)).

- b) Terapia múltiple: se utiliza en estadios avanzados (ver [anexos I, II y III](#)). Consiste en la combinación de cirugía, radioterapia y quimioterapia.
- Tratamiento quirúrgico: es el tratamiento principal del CEO. Consiste en la resección de la tumoración con al menos un margen de 1 centímetro de tejido sano alrededor, para garantizar que no se han dejado células malignas en el paciente ⁽¹⁹⁾. El tratamiento quirúrgico del cuello depende del estadiaje inicial del tumor. En general se suele hacer el vaciamiento cervical ganglionar ipsilateral a la localización del tumor. Se recomienda el vaciamiento bilateral cuando la tumoración afecta a la base de lengua o sobrepasa la línea media. Si en el estudio radiológico y clínico el cuello no presenta adenopatías sospechosas y la tumoración mide menos de 4 cm, en ocasiones, se puede realizar la técnica de ganglio centinela, y analizar sólo la adenopatía marcada con el radiotrazador que se inyecta en la tumoración.
 - Radioterapia: es una modalidad potencialmente curativa en el CEO. En muchas localizaciones primarias dentro de la cabeza y el cuello, produce mejores resultados funcionales con respecto a la cirugía, como es la orofaringe. Para lesiones locorregionales avanzadas, la radioterapia se usa a menudo en combinación con la quimioterapia como tratamiento curativo para preservar la función del órgano o como adyuvante después de la cirugía ⁽¹⁹⁾.
 - Quimioterapia: se indica generalmente como tratamiento paliativo cuando existe enfermedad diseminada, recidiva tumoral irreseccable o cuando se realiza un tratamiento combinado con radioterapia para la preservación de órgano ⁽²⁰⁾.

1.3 Márgenes quirúrgicos

La resección tumoral en el CEO se debe llevar a cabo con márgenes libres de enfermedad, es decir, con al menos un centímetro de tejido sano alrededor de la tumoración en las tres dimensiones del espacio ⁽¹⁹⁾. La definición de márgenes positivos es un tema controvertido ⁽²¹⁾. Se

define como margen positivo cuando, tras la valoración con microscopio, se encuentran células malignas en algún punto del extremo libre del margen de tejido sano que rodea a la tumoración ⁽¹¹⁾. Entre ese margen libre y la tumoración, debe existir un centímetro. A veces no se encuentran células malignas en el extremo libre del margen, pero si a lo largo de ese centímetro que lo separa del tumor, y que no debería tener células patológicas. Si en ese centímetro se encuentran células patológicas, es importante calcular la distancia de esas células al extremo libre, para saber el margen real de tejido sano que se le ha dado durante la resección. Se definen como márgenes próximos los que están a 5 mm o menos del margen quirúrgico ⁽²²⁾. Los tumores con un margen próximo tienen mayor riesgo de recidiva ⁽²²⁾ y, por tanto, menor supervivencia y menor tiempo libre de enfermedad ⁽²³⁾. En un estudio reciente el 57,3% de los pacientes con márgenes afectados y el 56,9% de los que tenían márgenes próximos, recidivaron ⁽²⁴⁾.

1.4 Análisis intraoperatorio de la pieza quirúrgica

Para evaluar si se ha obtenido una muestra con márgenes libres, se realiza análisis intraoperatorio de la muestra. Se puede realizar de dos modos: analizando cuatro puntos aleatorios del lecho de resección o bien analizar la pieza de resección en los puntos que macroscópicamente se consideren más sospechosos ⁽²⁵⁾. En cualquier caso, no se llega a analizar el 100% de la muestra. Existe, por tanto, una alta posibilidad de que persistan zonas donde el margen esté invadido por células malignas y pase desapercibido.

1.5 La cirugía de Mohs

La cirugía de Mohs es una técnica que se aplica al carcinoma basocelular cutáneo y su eficacia está demostrada ⁽²⁶⁾. La técnica consiste en que el cirujano extirpa el cáncer de piel con su margen correspondiente y lleva la pieza quirúrgica al laboratorio de anatomía patológica para que sea analizado por el patólogo.

Una vez la muestra llega a anatomía patológica, se elimina la parte excrecente del tumor para dejar la pieza quirúrgica lo más plana posible y poder facilitar los cortes de la muestra. Este tejido eliminado se analiza igualmente ⁽²⁷⁾. Para permitir una orientación rotacional precisa se realiza una identificación asimétrica. Las marcas se hacen en las áreas correspondientes del borde del defecto y el borde del espécimen. Esto se puede hacer con el uso de suturas, grapas, tatuajes temporales o con incisiones superficiales en la piel. Tras la preparación histológica, en el criostato se toman de 5 a 7 secciones de μm que permiten la visualización de la periferia del margen profundo y superficial del tejido extirpado ⁽²⁸⁾. Esto permite analizar el margen quirúrgico en el 100% de su extensión. La diferencia básica con la técnica convencional es la técnica de análisis histológico.

A pesar de los grandes beneficios que esta técnica parece aportar en el análisis de tumores, existe solamente un estudio que sugiere que la técnica de Mohs en el análisis intraoperatorio de la pieza de resección en el CEO reduce el riesgo de recidiva ⁽²⁹⁾, por lo que consideramos que se debe ahondar en el estudio de la aplicación de esta técnica en el CEO, dado el éxito en las neoplasias cutáneas ⁽³⁰⁾. En este estudio ⁽²⁹⁾ se trataron con la técnica de Mohs un total de 60 pacientes y con la técnica convencional 57. La tasa de recurrencia a un año fue menor (10,0% vs 21,1%, $p = 0,019$) a favor de la técnica de Mohs y se mantuvo significativamente más baja a los 5 años de seguimiento.

2 BIBLIOGRAFÍA MÁS RELEVANTE

- Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the ear; a microscopically controlled method of excision. Surgery. 1947 ;21(5):605-22 ⁽³¹⁾.

Es el primer artículo en el que el Dr. Mohs, padre de la técnica, la describe para su utilización en cánceres de fácil acceso.

- Thissen MR, Neumann MH, Schouten LJ. A systematic review of treatment modalities for primary basal cell carcinoma. Arch Dermatol.1999;135(10):1177-83.

Es la primera revisión sistemática, que incluye 50 pacientes, que observa que los índices de recidiva de los carcinomas basocelulares a los que se le realiza la resección con cirugía de Mohs tienen menor tasa de recidiva que con cirugía convencional.

- Bergeron M, Gauthier P, Audet N. Decreasing loco-regional recurrence for oral cavity cancer with total Mohs margins technique. J Otolaryngol Head Neck Surg. 2016;45(1):63.

Es el primer artículo en el que se expone el resultado en recidivas locorregionales tras aplicar la técnica de Mohs al CEO.

- NCCN. Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education [Internet]. Plymouth; NCCN. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/>.

Son las guías clínicas de referencia para el tratamiento y diagnóstico del CEO.

3 HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H0): la técnica de Mohs y la convencional son equivalentes.

Hipótesis alternativa (H1): la técnica de Mohs es superior en cuanto a supervivencia a la cirugía convencional.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

- Conocer el índice de supervivencia y de recidivas locorregionales en pacientes con carcinoma epidermoide oral, mediante la técnica de Mohs.

4.2 Objetivos específicos

- Comparar la eficacia de la técnica habitual en relación con la técnica de Mohs en cuanto al porcentaje de aciertos en el análisis de los márgenes.

5 METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Estudio de campo multicéntrico cegado doblemente.

5.2 Ámbito y período de estudio

Servicios de Cirugía Oral y Maxilofacial y de Anatomía Patológica del Servicio Galego de Saúde. En Galicia existen tres servicios de Cirugía Oral y Maxilofacial localizados en Vigo (POVISA (Hospital Policlínico de Vigo)), Santiago de Compostela (CHUS (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela)) y A Coruña (CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña)). Estos tres servicios atienden a una población de 2.701.743 habitantes.

El estudio se llevará a cabo del 01/01/2022 al 01/06/2029.

5.3 Selección de la muestra

La captación de posibles participantes se realizará a través de los servicios de cirugía maxilofacial del CHUAC, del CHUS y de POVISA entre marzo de 2022 y marzo de 2024. Se incluirán los pacientes que cumplan los criterios establecidos a continuación:

5.3.1 Criterios de selección

a. Criterios de inclusión

Pacientes adultos diagnosticados de CEO confirmado mediante biopsia, que vayan a ser sometidos a cirugía por este motivo y que hayan firmado el consentimiento informado para participar en el estudio.

b. Criterios de exclusión

Se excluirán todos aquellos pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide oral que, tras pasar el comité de tumores no reciban como tratamiento principal un tratamiento quirúrgico y aquellos que ya hayan recibido tratamiento previo por el mismo motivo (radioterapia, quimioterapia o cirugía).

5.4 Justificación del tamaño muestral

Se sabe por datos previos que la supervivencia de la técnica habitual es aproximadamente del 60% ⁽³²⁾ y se considera clínicamente relevante si la nueva técnica aumenta la supervivencia a un 70%. El nivel de riesgo se fija en 0.05 y se desea un poder estadístico de un 80%.

Considerando una proporción de pérdidas del 15% se considera necesario el estudio de 330 pacientes por grupo.

5.5 Proceso de aleatorización

Se llevará a cabo una aleatorización mediante la técnica estratificada. Se formará 4 grupos de acuerdo con el estadiaje (ver [anexo I, II y III](#)) con aproximadamente el mismo número de participantes en función del tamaño tumoral (T) y dentro de estos grupos se hará una aleatorización de aquellos en los que se realizará una u otra técnica.

5.6 Mediciones

Las mediciones previstas para el estudio se podrían clasificar en 4 grandes grupos: demográficas, factores de riesgo, seguimiento del paciente, y estadiaje tumoral diagnóstico ([anexo IV](#)).

- Variables demográficas:
 - Fecha de nacimiento.
 - Sexo: variable cualitativa binaria (mujer/varón).
 - Edad del diagnóstico: se calculará restándole a la fecha de la biopsia la fecha de nacimiento.
- Factores de riesgo:
 - Consumo de tabaco: variable cualitativa politómica. Se recogerá si el paciente es fumador, no fumador o exfumador.
 - Consumo de alcohol: variable cualitativa politómica. Se recogerá si el paciente es bebedor, no bebedor o ex bebedor.
 - VPH. Variable cualitativa dicotómica (positivo/negativo).
- Diagnóstico del paciente:
 - Estadiaje tumoral clínico (ver [anexo I, II y III](#)).

- Tamaño tumoral
 - Estadíaje cervical
 - Metástasis a distancia
 - Estadíaje global
- Seguimiento del paciente:
 - Presencia de recidiva tumoral: variable cualitativa dicotómica (si/no).
En caso afirmativo registrar:
 - Fecha de diagnóstico de recidiva: fecha en la que observa clínicamente, radiológicamente o en caso de dudas en las dos anteriores cuando se confirma con biopsia.
 - Tipo de recidiva: variable cualitativa politómica (recidiva local/regional o a distancia).
 - Estadíaje de la recidiva (siguiendo las mismas indicaciones del [anexo I, II y III](#)).
 - Fecha del último contacto: última vez que se revisa al paciente.
 - Estado final del paciente: variable cualitativa politómica (vivo sin tumor, vivo con tumor, fallecido por tumor, fallecido por otra causa).
- Tratamiento:
 - Cirugía: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Fecha de la cirugía.
 - Afectación ósea que requiere resección ósea: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Vaciamiento cervical: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Ganglio centinela: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Radioterapia postoperatoria: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Fecha de inicio de la radioterapia postoperatoria
 - Fecha de fin de la radioterapia postoperatoria
 - Quimioterapia postoperatoria: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Fecha de inicio de la quimioterapia postoperatoria
 - Fecha de fin de la quimioterapia postoperatoria

- Precisa ampliación quirúrgica: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Fecha de la ampliación quirúrgica
 - Resultado de ampliación quirúrgica: variable cualitativa dicotómica (tumor residual o no).
- Análisis anatomopatológico:
 - Tamaño tumoral transversal: variable cuantitativa en cm.
 - Tamaño tumoral longitudinal: variable cuantitativa en cm.
 - Tamaño tumoral en profundidad: variable cuantitativa en cm.
 - Márgenes afectos: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Número de márgenes afectos.
 - Localización de márgenes afectos: entrada libre.
 - Márgenes próximos: variable cualitativa dicotómica (si/no).
 - Número de márgenes próximos.
 - Localización de márgenes próximos: entrada libre
 - Estadiaje tumoral patológico (ver [anexo I, II y III](#))

5.7 Descripción de la intervención

5.7.1 Fase 0: Fase preparatoria

5.7.1.1 Constitución del equipo de trabajo y reuniones informativas

El grupo de investigación estará constituido por 9 personas. El perfil profesional y las tareas realizadas de cada uno de ellos son los que se presentan a continuación:

- La IP (investigadora principal) cuenta con una dilatada experiencia a nivel asistencial, en el ámbito de la cirugía Maxilofacial, tanto en el CHUAC, como en el Hospital de Basurto en Bilbao. A lo largo de estos años ha realizado numerosas cirugías en oncología oral.

- Investigadores colaboradores: tres facultativos especialistas en Cirugía Maxilofacial en el CHUAC, CHUS y POVISA respectivamente, que se encargarán de la recogida de datos en relación con las variables demográficas, factores de riesgo, diagnóstico, seguimiento del paciente y tratamiento recibido. Se encargarían de:

- Captación del participante en consultas externas
- Diagnóstico y estadiaje del paciente (biopsia, TAC de cabeza, cuello y tórax, y consulta preoperatoria)
- Presentación en el comité de tumores
- Explicación del estudio y firma del consentimiento informado del paciente en caso de que cumplan criterios del estudio.
- Supervisión del proceso de aleatorización.
- Realización del tratamiento quirúrgico.
- Recogida de los datos demográficos, factores de riesgo, datos diagnósticos, de tratamiento y de seguimiento del paciente.

- Un equipo formado por un facultativo especialista y un técnico en anatomía patológica por cada centro (CHUAC, CHUS Y POVISA) que se encargarán del tratamiento y análisis histopatológico de la muestra, registrando las variables previamente descritas. Llevarían a cabo lo siguiente:

- Detección del número de márgenes afectados y posición.
- Detección del número de márgenes próximos (<5mm), posición y distancia al margen libre).
- Estadiaje histológico del tumor.

Durante una semana se reunirá el IP con todo el equipo de trabajo constituido por un anatomopatólogo, un cirujano maxilofacial y un técnico de anatomía patológica de cada centro.

En estas reuniones se harán sesiones formativas y se explicará el papel de cada participante para aumentar la consistencia de las técnicas de medición de los anatomopatólogos. Se realizará una prueba formal de la destreza en la técnica de Mohs, para certificar que los anatomopatólogos han logrado el nivel requerido de ejecución.

También se realizará una prueba formal del tipo de entrevista que se realizará al paciente y de cómo se procederá a la recogida de datos, para que este proceso sea uniforme entre los cirujanos maxilofaciales.

5.7.1.2 Revisión bibliográfica

Como paso previo a la redacción de este proyecto, realizaremos una revisión bibliográfica en la base de datos medline, con el objetivo de conocer el estado de conocimiento actual sobre el tema, identificar áreas de potencial mejora y orientar el desarrollo de la investigación. Para ello se empleará la(s) siguiente estrategia(s) de búsqueda en pubmed:

"Carcinoma, Squamous Cell"[Mesh] AND "Mohs Surgery"[Mesh]
AND ("Survival"[Mesh] OR "Recurrence"[Mesh])

5.7.1.3 Solicitud de los permisos

Con el fin de llevar a cabo este estudio, se solicitarán los permisos oportunos al Comité de Ética de investigación clínica ⁽³³⁾ (ver [anexo V](#)).

5.7.2 Fase 1: Intervención

Una vez aprobado el proyecto por el comité de ética, comenzará la captación de los pacientes que entrarán en el mismo.

El cirujano maxilofacial recibirá en su consulta a los pacientes con sospecha de carcinoma epidermoide oral, derivados generalmente desde atención primaria.

Es el encargado de realizar el diagnóstico mediante biopsia, TAC de cabeza, cuello y tórax y de presentarlo en el comité de tumores para tomar la decisión terapéutica.

Si el tratamiento inicial del paciente va a ser quirúrgico, se le propondrá entrar en el estudio. Se le explicará y se le entregará el consentimiento informado para que lo firme ([anexos VI](#) y [VII](#)). Una vez firmado, se procederá a la aleatorización de este, tal como se explica en el apartado 5.5, para decidir a qué grupo de tratamiento se incorpora.

A continuación, el cirujano maxilofacial realizará el tratamiento quirúrgico (resección tumoral, tratamiento del cuello en función del estadiaje y reconstrucción según precise).

La pieza tumoral se llevará al laboratorio de anatomía patológica y el patólogo junto con el técnico se encargarán de la preparación de la pieza y análisis de esta.

Una vez que la pieza llegue al laboratorio el anatomopatólogo la orientará según la orientación que tiene la pieza en el paciente. Si es necesario tomará una fotografía.

A continuación, cortará la pieza en varios fragmentos, de forma perpendicular, y numerará estos fragmentos siguiendo el orden de las agujas del reloj. El número de fragmentos dependerá del tamaño de la pieza.

Seguidamente, pintará los márgenes con tinta china para poder identificarlos en el microscopio.

El técnico de anatomía patológica será el encargado de los cortes secuenciales de la pieza y de su preparación para estudio: se fijará la muestra por congelación y se cortará con el criomicrotomo. Para ello, se colocará el borde quirúrgico de la muestra en contacto con la superficie lisa del criostato, quedando la capa más externa de la mucosa hacia arriba. Además, se realizará una ligera presión sobre la muestra, para conseguir que aparezca todo el perímetro quirúrgico en los primeros cortes. Las muestras, ya congeladas, quedarán fijadas en los portabloques gracias al uso de un medio de inclusión transparente OCT (Optimun Cutting Temperature) o de diferentes colores para diferenciar los bloques, que se cristalizará a temperatura de -20°C . Después, el portabloques con la muestra cubierta de OCT, se colocará en el criotomo y se cortará la capa que la cubre, hasta llegar a la pieza, momento en el cual se realizará un corte de la muestra de 3-5 micras, que se depositará en el portaobjetos, quedando adherido a éste. Los siguientes cortes se irán realizando hacia la capa más superficial y se depositarán en orden de aparición en el portaobjetos, desde el borde más proximal hasta su parte más distal, para que el patólogo sepa cuál es el corte inicial e identificar a qué nivel se encuentra las células tumorales. Una vez cubierto todo el portaobjetos con

los cortes, se colocará en alcohol absoluto durante un mínimo de 10 minutos para su correcta fijación. Después se aclarará con agua y se procederá a la tinción en hematoxilina-eosina de las muestras para su visualización al microscopio. Se sumergirá el portaobjetos con las muestras en una solución de hematoxilina durante unos 30-60 segundos, se lavará en agua y se volverá a sumergir las muestras en una solución de eosina alcohólica durante 2-3 segundos. Se volverá a limpiar en agua y posteriormente se deshidratarán las muestras sumergiéndolas en diferentes soluciones alcohólicas de concentración creciente de 95° a 100° y una solución de xilol. Por último, encima del portaobjetos se colocará el cubreobjetos, con ayuda de un medio de inclusión especial, que cubrirá todas las muestras y las protegerá a lo largo del tiempo ⁽³⁴⁾.

Tras este análisis el anatomopatólogo podrá aportar los datos recogidos en el apartado 5.6 y el estadiaje de la pieza tumoral.

En función del estadiaje se le dará tratamiento complementario con radioterapia, generalmente en estadios III, IV, si existen márgenes próximos o afectos o si existe afectación ósea. Esta decisión la tomará el radioterapeuta junto con el oncólogo a los que se les realizará una hoja de consulta.

El cirujano maxilofacial será el responsable del seguimiento del paciente. El primer año se realizará un seguimiento cada mes, el segundo, cada dos meses, el tercero cada tres meses, el cuarto cada 4 meses y el quinto cada 6 meses. Si el paciente no presenta recidivas el seguimiento se finaliza a los 5 años.

A los tres meses del tratamiento, si ha precisado radioterapia complementaria, se debe realizar el primer TAC de control. Si no la ha precisado se puede hacer el primero a los 6 meses y posteriormente de forma anual.

Una vez que se finalice el seguimiento tras los 5 años del último paciente que se haya incluido en el estudio, se realizará el análisis estadístico y la publicación de los resultados.

5.7.3 Fase 2: Recogida de datos

Una vez finalizada la intervención se procederá a la recogida de los siguientes datos:

- Demográficos, factores de riesgo y datos diagnósticos.
- Datos del tratamiento.
- Datos histológicos y de seguimiento del paciente.

5.7.4 Fase 3: Análisis de datos y publicación de resultados

La supervivencia global de los pacientes se determinará utilizando la metodología de Kaplan-Meier y se presentará la mediana de supervivencia junto con el intervalo de confianza correspondiente. La comparación de las curvas de supervivencia entre grupos se realizará a través de la prueba de rangos logarítmicos. El análisis de la supervivencia libre de recidiva se hará de forma similar al análisis de la supervivencia global.

También se utilizarán modelos para ajustar los factores que pudiesen influir en la supervivencia de los pacientes con carcinoma epidermoide oral. Se utilizarán modelos de riesgos proporcionales de Cox. La hipótesis de proporcionalidad de riesgos se contrastará mediante el estudio de los residuos de Schoenfeld para cada variable incluida en el modelo.

El análisis estadístico, incluido el análisis de supervivencia y riesgos competitivos se realizará mediante el programa STATA 16.

Se realizará un estudio descriptivo de las variables recogidas en el estudio: las cuantitativas se expresarán como media \pm dt, mediana y rango y las cualitativas se expresarán como frecuencia (n) y porcentaje con la estimación del correspondiente intervalo de confianza del 95 %.

La comparación de medias entre dos grupos se realizará mediante la prueba T de Student o test de Mann-Whitney. Entre más de dos grupos se realizará mediante la prueba ANOVA o test Kruskal-Wallis tras la comprobación de normalidad utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov.

La asociación entre variables cualitativas se estimará por medio del test estadístico Chi-cuadrado o test de Fisher.

5.8 Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones del estudio se encontrarían las siguientes:

- Dificultad de alcanzar el tamaño muestral deseado, bien por la pérdida de participantes que abandonen el estudio y/o por la pérdida de muestras desechadas por no ser válidas para el análisis mediante técnica de Mohs o técnica convencional durante la manipulación de tejidos por el patólogo.

Podríamos resolver esta limitación añadiendo al estudio hospitales de otras comunidades autónomas o bien aumentando el tiempo dedicado a la captación de pacientes.

- Limitaciones derivadas de la obtención de datos y su registro. El empleo de variables e índices claramente definidas tienen como objetivo minimizar los errores de registro de la información. No obstante, la recogida de datos será realizada por diferentes investigadores, lo cual repercute en la variabilidad existente cuando son varios observadores los que recogen la información. Para minimizar esta posible discrepancia, tras la formación del equipo de trabajo se realizarán sesiones de entrenamiento con el objetivo de que en la recogida de datos se registren las mediciones más objetivas posibles, tal como se explicó en el punto 5.7.1.1.

- Errores introducidas por los participantes en el estudio porque no sean fieles a la verdad, en cuanto a la información aportada durante la entrevista y anamnesis. Esta limitación tratará de minimizarse mediante el acceso y revisión de la historia clínica del paciente tanto en formato digital (IANUS) como en formato tradicional.

- Variaciones derivadas del empleo de instrumentos y técnicas empleadas tal como la calibración del microscopio. La estandarización de protocolos y una adecuada calibración de los instrumentos empleados reducirán estas posibles discrepancias.

6 PLAN DE TRABAJO

A continuación, presentamos el plan de trabajo que se establecería para el desarrollo del proyecto:

Tabla 1: Cronograma

		Enero - febrero 2022	Marzo 2022- marzo 2024	Marzo 2022 - marzo 2029	Marzo - junio 2029
Fase 0	Constitución del equipo de trabajo				
	Revisión bibliográfica				
	Solicitud de permisos				
Fase 1	Selección de la muestra y firma de CI				
	Aleatorización				
Fase 2	Recogida de datos				
	Intervención				
	Recogida de datos de AP				
	Seguimiento				
Fase 3	Análisis estadístico				
	Publicación de resultados				

IP	
A. Patólogo	

C. Maxilofacial	
Estadístico	

7 ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES

El desarrollo del proyecto se realizará respetando la Declaración de Helsinki y sucesivas ratificaciones sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos ⁽³⁵⁾. El CEI (Comité de Ética de Investigación) revisará toda la documentación del estudio pertinente con el fin de salvaguardar los derechos, la seguridad y el bienestar de los pacientes. El estudio sólo se realizará en los centros donde se obtenga la autorización del CEI.

La investigadora se compromete a que todo dato recogido de los sujetos a estudio sea separado de los datos de identificación personal garantizando la confidencialidad de los participantes en la investigación y respetando la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal ⁽³⁶⁾. Se les explicará a los participantes de forma exhaustiva tanto el proyecto como el consentimiento informado. Se asegurará que todos los participantes den un consentimiento expreso para el mismo y lo firmen ([anexo V](#)).

8 APLICABILIDAD

Como hemos explicado anteriormente, en la actualidad, no se llega a analizar el 100% de la muestra, con lo que hay una alta posibilidad de que existan zonas donde el margen esté invadido por células malignas y pase desapercibido, o zonas donde el margen esté a menos de 5 milímetros. En ambos casos se requeriría una ampliación quirúrgica para alcanzar el centímetro de margen, y asegurarnos que no hemos dejado restos tumorales o bien, dar tratamiento complementario con radioterapia.

Si este hecho se desconoce, la tendencia es a considerar que se ha resecado con márgenes libres una tumoración y se infra trata el paciente. La consecuencia inmediata es el desarrollo de una recidiva y la disminución de la supervivencia del individuo.

Además de las implicaciones que tiene para el paciente (disminución de la calidad de vida, más secuelas, disminución de la supervivencia), aumenta el costo sanitario, porque requerirá una nueva intervención, generalmente más compleja, tratamiento complementario junto con los ingresos hospitalarios que requieren estos procedimientos, además del gasto farmacológico para paliar los efectos secundarios del mismo.

Como quedó reflejado antes, existe solamente un estudio que sugiere que la utilización de la técnica de Mohs en el análisis intraoperatorio de la pieza de resección reduce el riesgo de recidiva ⁽²⁹⁾, por lo que es un tema pendiente de estudio en aras de poder mejorar la supervivencia de esta patología.

Se ha demostrado que la cirugía de Mohs disminuye el riesgo de recidiva en los carcinomas basocelulares y con este trabajo se pretende estudiar su efectividad en el cáncer oral ⁽²⁵⁾.

Se pretende encontrar la aplicabilidad de la técnica de Mohs que habitualmente se utiliza en los carcinomas basocelulares cutáneos, al carcinoma epidermoide oral, demostrando mayor seguridad para evaluación del margen quirúrgico durante la resección del tumor que la técnica convencional.

9 PLAN DE DIFUSION DE RESULTADOS

Entendiendo que este trabajo puede ser de interés para cirujanos maxilofaciales, anatomopatólogos, oncólogos y odontólogos, el plan de difusión previsto será el que se presenta a continuación:

a.- En primer lugar, los resultados preliminares serán difundidos en los principales congresos de todas las especialidades

- Sociedad Española de Cirugía Oral y Maxilofacial
- Sociedad Española de Anatomía Patológica
- Sociedad Española de Oncología
- Sociedad Española de Odontología.

Dado el tiempo de realización del trabajo, todavía no podemos proponer fechas de elaboración de estos congresos.

b.- Los resultados definitivos se publicarán en las principales revistas de las especialidades ya mencionadas.

- Journal of Oral & Maxillofacial Surgery (Q3)
- Pathology & Oncology Research (Q3)
- Odontology (Q2)

10 FINANCIACIÓN DE INVESTIGACIÓN

10.1 Recursos necesarios

- El estudio se llevaría a cabo en un centro hospitalario, concretamente en una sala de quirófano y en un laboratorio de anatomía patológica. Estos gastos serán asumidos por el centro hospitalario participante, que están dotados del material necesario para la realización del estudio.

- Recursos necesarios: se resumen en la tabla siguiente:

Tabla 2: Plan de financiación

	RECURSO	PRECIO	CANTIDAD/TIEMPO	TOTAL
Recursos Humanos	Estadista	1500	X 2 meses	3000
	Traductor	1500	X 1 mes	1500
Recursos fungibles	Folios	9,14	X 2 paquetes	18,28
	Tinta impresora	84,79	X 1 cartucho	84,79
	Bolígrafos	0,25	X 10	2,50
Viajes y dietas	Viajes (hotel + avión + dietas)	400	X 3	1200
	Inscripción a congresos	600	X 4	2400
SUBTOTAL				8,205.57
			IVA (21%)	9.928.74

10.2 Posibles fuentes de financiación

- Becas de la Asociación Española de Cirujanos ⁽³⁷⁾: la Asociación Española de Cirujanos tiene entre sus fines contribuir al progreso de la

cirugía fomentando la investigación. Para ello de modo anual, la Asociación ofrece 2 becas para proyectos de investigación tipo Multicéntrico hasta un máximo de 5000 € cada una.

BIBLIOGRAFÍA

1. Philip Sapp J, Eversole LR, Wysocki GP. Oral and Maxillofacial Pathology. 2ª ed. St Louis, Missouri: Mosby; 2004.
2. International Cancer on Research Cancer. Global Cancer Observatory [Internet]. Lyon CEDEX 08, France: IARC. [citado 23 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
3. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata TT, Slootweg PJ. WHO classification of head and neck tumours. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2017.
4. Benson E, Li R, Eisele D, Fakhry C. The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2014;50(6):565-74.
5. Sasaki T, Moles DR, Imai Y, Speight PM. Clinico-pathological features of squamous cell carcinoma of the oral cavity in patients <40 years of age. *J Oral Pathol Med.* 2005;34(3):129-33.
6. Nicolas F, Schlecht, Eduardo L. Franco, Javier Pintos, Abdissa Negassa, Luiz P. Kowalski, Benedito V. Oliveira, et al. Interaction between Tobacco and Alcohol Consumption and the Risk of Cancers of the Upper Aero-Digestive Tract in Brazil. *Am J Epidemiol.* 1999;150(11).
7. Iype EM, Pandey M, Mathew A, Thomas G, Sebastian P, Nair MK. Oral cancer among patients under the age of 35 years. *J Postgrad Med.* 2001;47(3):171-6.
8. Xie M, Gupta MK, Archibald SD, Stanley Jackson B, Young JEM, Zhang H. Marijuana and head and neck cancer: an epidemiological review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;47(1):73.
9. Victora CG, Muñoz N, Horta BL, Ramos EO. Patterns of maté drinking in a Brazilian city. *Cancer Res.* 1990;50(22):7112-5.

10. Butler C, Lee Y-CA, Li S, Li Q, Chen C-J, Hsu W-L, et al. Diet and the risk of head-and-neck cancer among never-smokers and smokers in a Chinese population. *Cancer Epidemiol.* 2017;46:20-6.
11. Alicandri-Ciufelli M, Bonali M, Piccinini A, Marra L, Ghidini A, Cunsolo EM, et al. Surgical margins in head and neck squamous cell carcinoma: what is 'close'? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270(10):2603-9.
12. Kalavrezos N, Scully C. Mouth cancer for clinicians part 5: risk factors (other). *Dental Update.* 2015;42(8):766-78.
13. Gholizadeh P, Eslami H, Yousefi M, Asgharzadeh M, Aghazadeh M, Kafil HS. Role of oral microbiome on oral cancers, a review. *Biomed Pharmacother.* 2016;84:552-8.
14. Navarro Vila C. *Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial.* 1ª ed. Vol. 3. Madrid: Arán; 2004.
15. Regezi, Sciubba J. *Oral Pathology. Clinical Pathologic Correlations.* 7th ed. St Louis, Missouri: Saunders; 2003.
16. Gallagher RP, Lee TK. Adverse effects of ultraviolet radiation: a brief review. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):119-31.
17. Burnet M. Cancer—A Biological Approach. *Br Med J.* 1957;1(5023):841-7.
18. National Comprehensive Cancer Network Evidence-Based Cancer Guidelines, Oncology Drug Compendium, Oncology Continuing Medical Education [Internet]. Pittsburg: National Comprehensive Cancer Network. [citado 18 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.nccn.org/>
19. Kurita H, Nakanishi Y, Nishizawa R, Xiao T, Kamata T, Koike T, et al. Impact of different surgical margin conditions on local recurrence of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2010;46(11):814-7.

20. Raza Pasha, Justin S. Golub. Otolaryngology. Head and Neck Surgery. Clinical Reference Guide. San Diego. 5ª ed. Plural Publishing; 2001.
21. Brandwein-Gensler M, Teixeira MS, Lewis CM, Lee B, Rolnitzky L, Hille JJ, et al. Oral squamous cell carcinoma: histologic risk assessment, but not margin status, is strongly predictive of local disease-free and overall survival. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(2):167-78.
22. Hinni ML, Ferlito A, Brandwein-Gensler MS, Takes RP, Silver CE, Westra WH, et al. Surgical margins in head and neck cancer: a contemporary review. *Head Neck.* 2013;35(9):1362-70.
23. Loree TR, Strong EW. Significance of positive margins in oral cavity squamous carcinoma. *Am J Surg.* 1990;160(4):410-4.
24. Mourelle AG. Estudio de supervivencia y recidiva del carcinoma epidermoide oral y de orofaringe [Internet] Santiago de Compostela. Universidade de Santiago de Compostela; 2019 [citado 30 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=258223>
25. Kain JJ, Birkeland AC, Udayakumar N, Morlandt AB, Stevens TM, Carroll WR, et al. Surgical margins in oral cavity squamous cell carcinoma: Current practices and future directions. *Laryngoscope.* 2020;130(1):128-38.
26. Thomson J, Hogan S, Leonardi-Bee J, Williams HC, Bath-Hextall FJ. Interventions for basal cell carcinoma of the skin. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11:CD003412.
27. Etzkorn JR, Alam M. What Is Mohs Surgery? *JAMA Dermatol.* 2020;156(6):716.
28. Shriner DL, McCoy DK, Goldberg DJ, Wagner RF. Mohs micrographic surgery. *J Am Acad Dermatol.* 1998;39(1):79-97.

29. Bergeron M, Gauthier P, Audet N. Decreasing loco-regional recurrence for oral cavity cancer with total Mohs margins technique. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):63.
30. Glud M, Omland SH, Paoli J, Gniadecki R. Mohs surgery for basal cell carcinoma. *Ugeskr Laeger.* 2017;179(6).
31. Mohs FE. Chemosurgical treatment of cancer of the ear; a microscopically controlled method of excision. *Surgery.* 1947;21(5):605-22.
32. Winn D, Lee Y-C, Hashibe M, Boffetta P. The INHANCE consortium: toward a better understanding of the causes and mechanisms of head and neck cancer. *Oral Dis.* 2015;21(6):685-93.
33. Composición - Axencia de Coñecemento en Saúde [Internet]. Santiago de Compostela: Axencia do coñecemento en Saude. [citado 14 de abril de 2021]. Disponible en: <https://acis.sergas.es/cartafol/01-Composicion?print=1>
34. Lucha Fernández V, Escriche Tomás JJ, Muñoz Mañez V, Palomar Llatas F. Cirugía micrográfica de Mohs en tejido fresco. Protocolo de actuación en el Laboratorio de Dermatología. [Internet]. *Enferm Dermatol.* 2007;2: 20-4.
35. World Medical Association. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos [Internet]. World Medical Association [citado 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.wma.net/es/polices-post/declaracion-de-helsinki-de-la-amm-principios-eticos-para-las-investigaciones-medicas-en-seres-humanos>
36. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE nº 294, de 6 de diciembre de 2018

37. American Joint Committee on Cancer [Internet]. Chicago: American College of Surgeons. [citado 17 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.facs.org/quality-programs/cancer/ajcc>
38. College of American Pathologists. Cancer Protocol Templates [Internet]. Illinois; College of American Pathologists. 2019 [citado 7 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cap.org/protocols-and-guidelines/cancer-reporting-tools/cancer-protocol-templates>
39. Pitoia F, Cavallo A. Thyroid cancer. In search of individualized treatment. 2012;72:503-13.

ANEXOS

Anexo I. Estadíaje tumoral

Para la estadificación mediante el sistema TNM (tumor-node-metastasis) actualmente se usa la última edición publicada por la UICC y la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en 2016⁽³⁸⁾, que se puede aplicar a todos los casos diagnosticados a partir del 1 de enero de 2017. Las categorías T, N, M deben definirse como “la mejor estimación posible de la enfermedad antes del primer tratamiento”, mediante examen clínico y por imágenes (TAC, RM, PET, endoscopia). El estadio clínico/estadio pretratamiento se designa como cTNM o TNM. El estadio anatomopatológico se designa como pTNM. Los estadios del I al IV se correlacionan con el pronóstico.

Tabla 3: Estadios tumorales⁽³⁸⁾.

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
0	Carcinoma in situ
I	Tumores confinados al lugar primario, con buen pronóstico
II	Tumores con afectación local y ganglionar regional
III	Tumores con afectación local y ganglionar regional más avanzados que el estadio II
IV	Tumores avanzados
	IVA. Tumores moderadamente avanzados con enfermedad local/regional
	IVB. Tumores muy avanzados con enfermedad local/regional
	IVC. Tumores con enfermedad metastásica a distancia

Anexo II. Niveles ganglionares cervicales:

La identificación de metástasis a nivel ganglionar regional es fundamental tanto para la planificación terapéutica como para la estadificación y evolución pronóstica. A continuación, se detalla la clasificación de los ganglios linfáticos cervicales ⁽³⁹⁾.

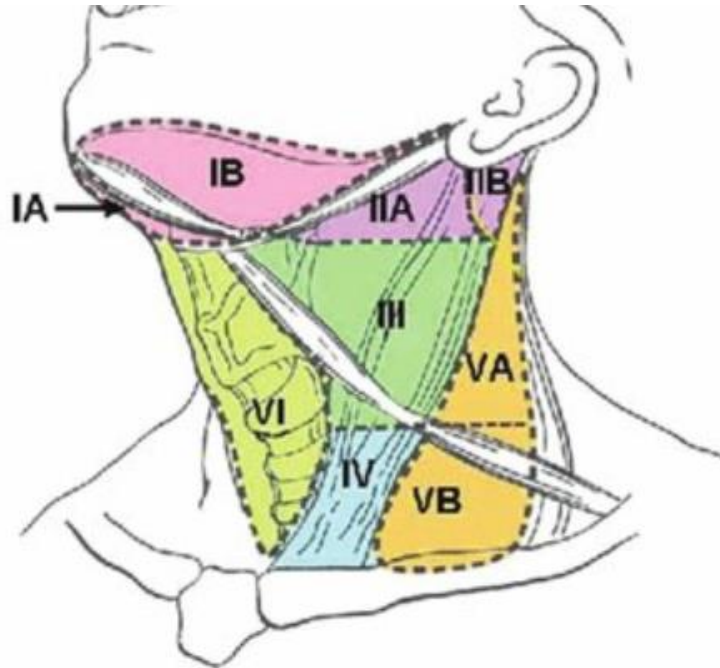


Ilustración 1: Niveles ganglionares cervicales ⁽³⁹⁾.

Tabla 4: Niveles ganglionares cervicales poner la referencia de donde has sacado esta información ⁽³⁸⁾

Nivel I. Grupo submental (Subnivel IA)	Entre el triángulo delimitado por ambos vientres anteriores del digástrico y el hueso hioides.
Nivel I. Grupos submandibular (Subnivel IB)	delimitado por el vientre anterior y posterior del digástrico y el cuerpo mandibular. La glándula submaxilar se encuentra en este nivel.
Nivel II. Grupo superior (subniveles IIA y IIB)	ganglios cervicales localizados en el tercio superior de la VYI (vena yugular interna) y adyacentes al nervio accesorio espinal, desde la bifurcación carotídea o el hueso hioides hasta la base de cráneo. El límite posterior es el borde posterior del ECM (músculo esternocleidomastoideo) y el límite anterior es el borde lateral del músculo estilohioideo.
Nivel III. Grupo yugular medio:	ganglios cervicales localizados en el tercio medio de la VYI, desde la bifurcación carotídea superiormente hasta el músculo omohioideo o la muesca cricoidea inferiormente. El límite posterior es el borde posterior del ECM y el límite anterior es el borde lateral del esternohioideo.
Nivel IV. Grupo yugular inferior:	ganglios linfáticos alrededor del tercio inferior de la VYI, desde el músculo omohioideo superiormente hasta la clavícula inferiormente. El límite posterior es el borde posterior del ECM y el límite anterior es el borde lateral del ECM.

<p>Nivel V. Grupo del triángulo posterior (subniveles VA y VB)</p>	<p>ganglios linfáticos a lo largo de la mitad inferior del nervio accesorio espinal y de la arteria cervical transversa. Los ganglios supraclaviculares se incluyen en este nivel. El límite posterior es el borde anterior del músculo trapecio, el límite anterior es el borde posterior del ECM, el límite inferior es la clavícula.</p>
<p>Nivel VI. Compartimento anterior (central)</p>	<p>se incluyen los ganglios pre y para traqueales, precricoides y peritiroideos, incluyendo los que siguen el trayecto del nervio laríngeo. El límite superior es el hueso hioides, el inferior es la muesca supraesternal, el lateral las arterias carótidas comunes y el posterior la fascia prevertebral.</p>
<p>Nivel VII. Nódulos linfáticos del mediastino superior.</p>	<p>Las metástasis en el nivel VII son consideradas metástasis regionales. El resto son metástasis a distancia.</p>

Anexo III. Estadios TMN de labio y cavidad oral

Con el objetivo de proporcionar una información clara visualmente explicaremos la estadificación del CEO ⁽³⁸⁾ sirviéndonos de las siguientes tablas (Tablas 5 a 9):

Tabla 5: Estadios TNM de labio y cavidad oral ⁽³⁸⁾

Datos insuficientes para evaluar el tumor primario

Txç	
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor ≤ 2 cm, ≤5mm de profundidad de invasión (PDI)
T2	Tumor ≤ 2 cm, PDI > 5 mm y ≤ 10mm; o tumor > 2 cm y < 4 cm y PDI ≤ 10 mm
T3	Tumor > 4 cm; o cualquier tamaño con PDI > 10mm
T4	Enfermedad local moderadamente avanzada o muy avanzada
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: -Labio: el tumor invade la cortical del hueso o afecta al NDI, suelo de boca o piel. -Cavidad oral: el tumor invade sólo las estructuras adyacentes (hueso cortical de los maxilares o afecta a los senos maxilares o la piel de la cara).
T4b	Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade el espacio masticador, las alas pterigoideas o la base del cráneo y /o afecta a la arteria carótida interna.

TUMOR PRIMARIO (T)

Tabla 6: Tamaño del tumor primario (T) en labio y cavidad oral (38)

Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

GANGLIOS REGIONALES (cN)

Tabla 7: Estadíaje cervical clínico en labio y cavidad oral ⁽³⁸⁾

Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No se palpan adenopatías
N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3cm o menos de diámetro mayor y extensión extranodal negativa (EEN -)
N2	Metástasis en un ganglio ipsilateral de más de 3 cm, pero menos de 6 cm de diámetro mayor y EEN-, O en múltiples ganglios ipsilaterales ninguno mayor de 6 cm de diámetro mayor y EEN -, O en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de diámetro mayor, EEN-
N2a	Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro, EEN -
N2b	Metástasis ganglionares múltiples ipsilateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-; o metástasis en un ganglio ipsilateral EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN+
N3a	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-
N3b	Metástasis en un ganglio ipsilateral EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN +

GANGLIOS REGIONALES (pN)

Tabla 8: Estadíaje cervical patológico en labio y cavidad oral (38)

Nx	Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
N0	No se palpan adenopatías
N1	Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3cm o menos de diámetro mayor y EEN -
N2	Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor y EEN+, O entre 3 y 6 cm de diámetro mayor y EEN -, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-; O en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno mayor de 6 cm de diámetro mayor, EEN-
N2a	Metástasis en un ganglio ipsilateral o contralateral de 3 cm o menos de diámetro, EEN +; o en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor y EEN-
N2b	Metástasis ganglionares múltiples ipsilateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
N2c	Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm y EEN-
N3	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-; o metástasis en un ganglio ipsilateral mayor de 3 cm de diámetro mayor y EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN+
N3a	Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor y EEN-
N3b	Metástasis en un ganglio ipsilateral mayor de 3cm de diámetro mayor y EEN+, o metástasis ganglionar múltiple ipsilateral, contralateral o bilateral, cualquiera de ellas EEN +

METÁSTASIS A DISTANCIA

Tabla 9: Metástasis a distancia en labio y cavidad oral (38)

M0 No hay metástasis a distancia

M1 Metástasis a distancia

FACTORES PRONÓSTICOS ESPECÍFICOS DE LA LOCALIZACIÓN

Son factores pronósticos específicos de la cavidad oral y labio los siguientes:

- Extensión extranodal
- Profundidad de invasión
- Márgenes de resección
- Peor patrón de invasión
- Invasión perineural
- Invasión linfovascular

Anexo IV. Hoja de recogida de datos

Tabla 10: Hoja de recogida de datos del cirujano maxilofacial

VARIABLES DEMOGRÁFICAS		FACTORES DE RIESGO		
Fecha de nacimiento		Fumador	Exfumador	No fumador
Sexo (Mujer/Varón)		Bebedor	Exbebedor	No bebedor
Edad de diagnóstico		VPH positivo	VPH negativo	

DIAGNÓSTICO DEL PACIENTE	
Fecha de biopsia	Metástasis a distancia
Tamaño tumoral	Estadía global
Estadía cervical	

SEGUIMIENTO DEL PACIENTE	
Recidiva (si/no)	Fecha de último contacto
Fecha de diagnóstico de recidiva	Estado final del paciente
Tipo de recidiva (local/regional/a distancia)	Vivo con tumor
Estadaje de la recidiva	Vivo sin tumor
T	Fallecido por tumor
N	Fallecido por otra causa
M	
Estadaje global	

TRATAMIENTO	
Cirugía (si/no)	Fecha fin radioterapia post
Fecha de cirugía	Quimioterapia post (si/no)
La resección incluye hueso (si/no)	Fecha de inicio quimioterapia
Vaciamiento cervical (si/no)	Fecha des fin quimioterapia
Ganglio centinela (si/no)	Precisa ampliación quirúrgica (si/no)
Radioterapia post (si/no)	Fecha de ampliación quirúrgica
Fecha de inicio de radioterapia post	Resultado de ampliación quirúrgica (tumor residual o no)

Tabla 11: Hoja de recogida de datos del anatomopatólogo

DATOS HISTOLOGICOS	
Tamaño tumoral (transversal)	Localización de márgenes próximos
Tamaño tumoral (longitudinal)	Distancia del margen próximo al margen libre
Tamaño tumoral (profundidad)	Estadía je histológico
Márgenes afectados (si/no)	T
Nº de márgenes afectados	N
Localización de márgenes afectados	M
Márgenes próximos (si/no)	Estadía je global
Nº de márgenes próximos	

Anexo V. Hoja de solicitud al comité de ética

RED GALLEGA DE COMITÉS DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

- **Título del estudio**
- **Código del protocolo**
- **Nº de EUDRA-CT (en caso de ensayos clínicos con medicamentos)**
- **Identificación del promotor (si procede)**
- **Identificación del investigador principal y colaboradores**
- **Datos de contacto**

<http://acls.sergas.es> >> Investigación >> Red de comités de ética de la investigación

Formulario diseñado para rellenar con Adobe® Acrobat® o Reader

Código de protocolo

Versión de protocolo (nº y fecha)

Página 1

Anexo VI. Hoja de información al/la participante adulto/a

TÍTULO DEL ESTUDIO: CIRUGÍA DE MOHS APLICADA AL CARCINOMA EPIDERMOIDE ORAL.

INVESTIGADOR: Alicia González Mourelle

CENTRO: Complejo Universitario de Santiago de Compostela

Este documento tiene por objeto facilitarle información sobre un **estudio de investigación** en el que se le invita a participar. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de Santiago de Compostela.

Si decide participar en el mismo, debe recibir información personalizada del investigador, **leer antes este documento** y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea puede llevar el documento, consultarlo con otras personas y tomarse el tiempo necesario para decidir si participar o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a su relación con los profesionales sanitarios que le atienden ni a la asistencia sanitaria a la que Ud. tiene derecho.

¿Cuál es la finalidad del estudio?

Conocer si la supervivencia del cáncer oral se mejora con una técnica novedosa de análisis del tumor.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Ud. es invitado a participar porque está diagnosticado de carcinoma epidermoide oral, enfermedad que es objeto de estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Se recogerán datos de su historia clínica y se utilizará la muestra extraída tras la resección de su tumoración, que se analizará mediante la técnica

convencional o con la nueva técnica (Cirugía de Mohs) que se está estudiando actualmente. Existe la posibilidad de contactar con el participante con posterioridad para conseguir nuevos datos. En ningún caso se verá afectado su tratamiento por participar en el estudio.

Su participación tendrá una duración total estimada de 5 años, que es lo que se supone que debería ser el seguimiento de su patología.

El investigador puede decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación. En todo caso se le informará de los motivos de su retirada.

¿Qué molestias o inconvenientes tiene?

Su participación no implica molestias adicionales a las de la práctica asistencial habitual.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Ud. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre el carcinoma epidermoide oral. Esta información podrá ser de utilidad en un futuro para otras personas.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Ud. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio.

También podrá recibir los resultados de las pruebas que se realicen con sus muestras si así lo solicita dirigiéndose al investigador. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara, por lo que, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

Información referente a datos/muestras:

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente.

La institución en la que se desarrolla esta investigación es la responsable del tratamiento de sus datos pudiendo contactar con el Delegado/a de Protección de Datos a través de los siguientes medios: correo electrónico: delegado.proteccion.datos@sergas.es

Los datos/muestras necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo:

- **Seudonimizados** (Codificados), la seudonimización es el tratamiento de datos personales de manera tal que no pueden atribuirse a un/a interesado/a sin que se use información adicional. En este estudio solamente el equipo investigador conocerá el código que permita saber su identidad.

La normativa que regula el tratamiento de datos de personas le otorga el derecho a acceder a sus datos, oponerse, corregirlos, cancelarlos, limitar su tratamiento, restringir o solicitar la supresión de estos. También puede solicitar una copia de éstos o que ésta sea remitida a un tercero (derecho de portabilidad).

Para ejercer estos derechos puede Ud. dirigirse al Delegado/a de Protección de Datos del centro a través de los medios de contacto antes indicados o al investigador/a principal de este estudio en el correo electrónico: alicia.gonzalez.mourelle@sergas.es.

Así mismo, Ud. tiene derecho a interponer una reclamación ante la Agencia Española de Protección de Datos, cuando considere que alguno de sus derechos no haya sido respetado.

Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos

recogidos en el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser identificada. En el caso de que alguna información se transmita a otros países, se realizará con un nivel de protección de datos equivalente, como mínimo, al establecido por la normativa española y europea.

Al terminar este estudio, y conforme a la normativa, sus muestras biológicas y sus datos serán

- **Seudonimizados (Codificados)**, conservados en la colección para la línea de investigación: (pendiente de registrar), nº (pendiente de registrar) dada de alta en la Red Nacional de Biobancos. En este caso las muestras y datos podrán ser utilizados para otros estudios en la misma línea de investigación previo informe favorable de un Comité de Ética de la Investigación.

♣ Ud. tendrá a su disposición, si así lo solicita al investigador responsable de la colección toda la información sobre los estudios de investigación en los que se utilicen las muestras/datos. Un Comité de Ética de la Investigación decidirá en qué casos es imprescindible que se le envíe información de manera individualizada.

♣ Sus datos y muestras quedarán bajo la custodia del responsable de la colección, y sólo tendrán acceso a datos que lo identifiquen el responsable y su equipo. Las muestras solamente podrán ser cedidas a otros grupos de investigación con su consentimiento. Ud. podrá restringir el uso de sus datos o muestras dirigiéndose al responsable de la colección.

- **Cedidas gratuitamente a un Biobanco, para lo cual se le facilitará un documento específico para autorizar dicha cesión.**

Usted podrá solicitar la destrucción o anonimización de su muestra en cualquier momento, dirigiéndose al investigador principal. Si bien, esto no

será de aplicación a los datos resultantes de los análisis que ya hayan sido realizados

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación es promovida por..... con fondos aportados por *[organismo, empresa, etc. que aporta fondos para el estudio, pendiente de ser financiada]*.

El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio.

Ud. no será retribuido por participar. Es posible que de los resultados del estudio o estudios se deriven productos comerciales o patentes; en este caso, Ud. no participará de los beneficios económicos originados.

¿Cómo contactar con el equipo investigador de este estudio?

Ud. puede contactar con Alicia González Mourelle en el correo electrónico alicia.gonzalez.mourelle@sergas.es

Muchas gracias por su colaboración

Anexo VII. Documento de consentimiento para la participación en un estudio de investigación

TÍTULO: Cirugía de Mohs aplicada al carcinoma epidermoide oral

Yo, _____

- *Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con: _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio necesarias.*
- *Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen mis datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.*

Una vez terminado el estudio, LOS DATOS/MUESTRAS recogidas acepto que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección indicada previamente.

Fdo.: El/la participante,

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO ANTE TESTIGOS PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN (para los casos en los que el participante no pueda leer/escribir)

El testigo imparcial ha de identificarse y ser una persona ajena al equipo investigador

TÍTULO: Cirugía de Mohs aplicada al carcinoma epidermoide oral

Yo _____, como testigo imparcial, afirmo que en mi presencia:

- Se le leyó a _____ la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se le entregó, y pudo hacer todas las preguntas sobre el estudio.
- Comprende que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Accede a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Una vez terminado el estudio, LOS DATOS/MUESTRAS recogidas acepta que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección indicada previamente.

Fdo.: El/la testigo

Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA REPRESENTANTE LEGAL PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO: Cirugía de Mohs aplicada al carcinoma epidermoide oral

Yo, _____ (*nombre y apellidos*), representante legal de _____ (*nombre y apellidos*):

- *Leí la hoja de información al participante del estudio arriba mencionado que se me entregó, pude conversar con _____ y hacer todas las preguntas sobre el estudio.*
- *Comprendo que su participación es voluntaria, y que puede retirarse del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.*
- *Accedo a que se utilicen sus datos y muestras en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.*
- *Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.*

Una vez terminado el estudio, LOS DATOS/MUESTRAS recogidas acepto que sean:

- Eliminados.
- Anonimizados para usos futuros en otras investigaciones.
- Conservados seudonimizados en la colección indicada previamente.

Fdo.: El/la representante legal, Fdo.: El/la investigador/a que solicita el consentimiento.