



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

MÁSTER EN ASISTENCIA E INVESTIGACIÓN SANITARIA
ESPECIALIDAD EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Curso académico 2020 – 2021

Junio 2021.

TRABALLO DE FIN DE MESTRADO

**Tumores T3/T4 orofaringe: Comparación
entre cirugía transoral con bisturí ultrasónico
(TOUSS) vs. Faringectomía abierta.**

Autora: María Menéndez Riera.

Directora: Maria Teresa Seoane Pillado. Profesora Máster en Asistencia e Investigación Sanitaria. Especialidad en Investigación clínica.

ÍNDICE:

RESUMEN:	4
Título:	4
Introducción y objetivos:	4
Material y métodos:.....	4
1. INTRODUCCIÓN:.....	7
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:	9
3. OBJETIVOS:.....	9
Objetivo principal:.....	9
Objetivos secundarios:	9
4. HIPÓTESIS:.....	9
Hipótesis nula:	9
Hipótesis alternativas:	9
5. MATERIAL Y MÉTODOS:.....	10
5.1 Ámbito de estudio:.....	10
5.2 Período de estudio:	10
5.3 Tipo de estudio:	10
5.4 Estrategia de búsqueda bibliográfica:	10
5.5 Criterios de inclusión:.....	11
5.6 Criterios de exclusión:.....	11
5.7 Selección de la muestra:	11
5.8 Justificación del tamaño muestral:.....	11
5.9 Mediciones:.....	12
5.10 Análisis estadístico:.....	13
5.11 Limitaciones del estudio:	14
6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES:	15
7. PLAN DE TRABAJO:	15
7.1 Cronograma:.....	16
8. DISTRIBUCIÓN DE TAREAS ENTRE EL EQUIPO INVESTIGADOR:	16
9. PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS:.....	17
10. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR SOBRE EL TEMA:.....	18
11. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS:.....	19
Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y / o desarrollo tecnológico:.....	19
12. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:	19
12.1. POSIBLES FUENTES DE FINANCIACIÓN:.....	19

12.2. RECURSOS NECESARIOS:.....	20
12.3 MEDIOS YA DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:	21
12.4. JUSTIFICACIÓN DE LA AYUDA SOLICITADA:	22
12.5. PRESUPUESTO SOLICITADO:	23
13. BIBLIOGRAFÍA:	24
ANEXO I:	27

RESUMEN:

Título:

Tumores T3/T4 orofaringe: Comparación entre cirugía transoral con bisturí ultrasónico (TOUSS) vs. Faringectomía abierta en el control local de la enfermedad, complicaciones quirúrgicas y resultados funcionales.

Introducción y objetivos:

El carcinoma epidermoide de orofaringe representa del 10% al 15% de los tumores malignos del área de cabeza y cuello. Se trata de neoplasias agresivas que suelen ser diagnosticadas en estadios avanzados. La selección de tratamiento, entre un enfoque no quirúrgico como la quimioterapia y radioterapia (QT y RT), o la cirugía debe realizarse intentando conseguir los resultados más óptimos en cuanto a eficacia, preservación de funciones básicas como deglución y protección de vía aérea, así como reducir los riesgos a largo plazo. La cirugía abierta ha sido tradicionalmente la primera elección quirúrgica para el carcinoma epidermoide de orofaringe pero conlleva importantes alteraciones a nivel funcional y estético. Por otro lado, la cirugía transoral se postula como una alternativa a estas técnicas. El objetivo de esta investigación es comparar el control local de la enfermedad con cada técnica y a su vez revisar los resultados funcionales y complicaciones quirúrgicas en cada grupo.

Material y métodos:

Se ha diseñado un proyecto de investigación de un estudio observacional de tipo cohorte retrospectivo. Se seleccionarán aquellos pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma epidermoide de orofaringe estadios T3/T4 intervenidos en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalaria Universitario de A Coruña entre 2012 y 2020, mediante la revisión de sus historias clínicas se registrarán datos sobre el control local de la enfermedad, los resultados funcionales, los porcentajes de recidivas entre otras variables. Posteriormente se realizará el análisis estadístico de los datos y se procederá a la redacción de los resultados.

Introdución e obxetivos:

O carcinoma epidermoide de orofarinxe representa entre o 10% e o 15% dos tumores malignos de cabeza e pescozo. Trátase de neoplasias agresivas que polo xeral son diagnosticadas en estadios avanzados. A selección de tratamento entre un enfoque non cirúrxico como pode ser a quimioterapia e radioterapia (QT y RT) ou a cirurxía debe realizarse procurando acadar os resultados máis óptimos no relativo a eficacia, preservación de funcións básicas como deglutición e protección de vía aérea, así como reducir o risco a longo prazo. A cirurxía aberta é considerada a primeira elección cirúrxica para o carcinoma epidermoide de orofarínxe, pero leva asociadas importantes alteracións a nivel funcional e estético. Por outra banda, a cirurxía transoral postúlase como unha alternativa a estas técnicas. O obxectivo desta investigación é comparar o control local da enfermidade con cada técnica e o mesmo tempo revisar os resultados funcionais e complicacións cirúrxicas en cada grupo.

Materiais e métodos:

Deseñouse un proxecto de investigación dun estudio observacional de tipo cohorte retrospectiva. Serán seleccionados aqueles pacientes con diagnóstico confirmado de carcinoma epidermoide de orofarínxe estadios T3/T4 intervidos no Servizo de Otorrinolaringoloxía do Complexo Hospitalario Universitario de A Coruña entre 2012 e 2020. Mediante a revisión das súas historias clínicas, rexistraránse datos sobre o control local da enfermidade, os resultados funcionais e as porcentaxes de recidivas entre outras variables. Realizarase posteriormente a análise estadística dos datos e se procederase á redacción dos resultados.

Introduction and objectives:

Squamous cell carcinoma of the oropharynx are 10% to 15% of malignant tumors of the head and neck area. These are aggressive neoplasms that are usually diagnosed in advanced stages. The selection of treatment, between a non-surgical approach such as chemotherapy and radiotherapy (CT and RT), or surgery should be performed trying to achieve the most optimal results in terms of efficacy, preservation of basic functions such as swallowing and protection of the airway, as well how to reduce long-term risks. Open surgery has traditionally been the first surgical choice for oropharyngeal squamous cell carcinoma, but it involves significant functional and aesthetic alterations. On the other hand, transoral surgery is postulated as an alternative to these techniques. The objective of this research is to compare the local control of the disease with each technique and in turn, review the functional results and surgical complications.

Methods:

The present research is cohort-type observational study. Those patients with a confirmed diagnosis of stage T3 / T4 squamous cell carcinoma of the oropharynx who underwent surgery at the Otorhinolaryngology Service of the Complejo Hospitalaria Universitario de A Coruña between 2012 and 2020 will be selected, data will be recorded from their medical files, such as local control of the disease, functional results, recurrence rates among other variables. Subsequently, there will be a statistical analysis of the data and edited.

1. INTRODUCCIÓN:

El carcinoma epidermoide de orofaringe se trata de una patología maligna que representa entre el 10 al 15% de los tumores malignos del área de cabeza y cuello. El origen de estos tumores es a partir de la mucosa de la orofaringe, área que comprende las siguientes estructuras: base de lengua, amígdala palatina, paladar blando y paredes faríngeas. Se trata de neoplasias agresivas con una elevada tasa de metástasis linfáticas por ello suelen diagnosticarse en estadios avanzados. Su principal síntoma es la odinofagia que no cede a pesar de tratamiento^{1,2,3}.

Lo factores de riesgo más frecuentes en este tipo de tumores son el tabaco y el alcohol². Es importante destacar que a pesar de que en las últimas décadas el abuso de tabaco y alcohol ha disminuido y con ello el porcentaje global de tumores a nivel de cabeza y cuello, los tumores de orofaringe presentan un aumento en su incidencia. Esto se debe a la identificación de un nuevo factor carcinogénico: el virus de papiloma humano (VPH), especialmente la cepa VPH-16^{3,4,7,8}. En el estudio realizado por Mena et al., con datos del Institut Català d'Oncologia (ICO), se observa que los tumores de orofaringe ligados a VPH han aumentado de forma importante, en España, entre 2003 y 2017, afirmación apoyada por los datos poblacionales registrados⁹.

La selección de tratamiento, entre un enfoque no quirúrgico como la quimioterapia y radioterapia (QT y RT), o la cirugía debe realizarse intentando conseguir los resultados más óptimos en cuanto a eficacia, preservación de funciones básicas como deglución y protección de vía aérea, así como reducir los riesgos a largo plazo^{4,10}. Esta elección es todavía más importante en el caso de los pacientes VPH negativo cuyas las posibilidades de curación son menores y las secuelas del tratamiento mayores⁵.

Debido a los efectos adversos del tratamiento sistémico se generan nuevos intereses en las técnicas quirúrgicas de más reciente aparición. La cirugía abierta ha sido tradicionalmente la primera elección quirúrgica para el carcinoma epidermoide de orofaringe. Sin embargo, las técnicas abiertas,

que en muchas ocasiones requerían mandibulectomías para un buen acceso al área que se quería reseca, conllevaban una tasa de complicaciones de entre un 10-60% además de las alteraciones a nivel estético y a nivel funcional como disfagia o problemas con la fonación. Por ello comenzaron a desarrollarse las técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas las cuales acortan los períodos de recuperación y maximizan la preservación de estructuras anatómicas lo cual disminuye la pérdida de función¹³.

La cirugía transoral robótica (TORS) ha demostrado buenos resultados en cuanto al control local de estos tumores además de resultados funcionales satisfactorios. Sin embargo, aunque esta técnica represente un paso hacia delante en el tratamiento se necesitan técnicas más accesibles y económicas para poder aplicarlas en todos los centros sanitarios^{12,14}.

El bisturí ultrasónico se trata de un instrumento más accesible y económico que ha sido empleado de manera rutinaria en cirugía laparoscópica y en procedimientos de cirugía abierta abdominal y torácica en las dos últimas décadas. En el área de cirugía de cabeza y cuello también se emplea desde la última década en procedimientos como tiroidectomías y cada vez más muestra potencial para su empleo en otros procedimientos como pueden ser glossectomías, amigdalectomías o laringectomías. Con este tipo de instrumento la hemostasia es superior lo que conlleva procedimientos más limpios, además no provoca una gran difusión del calor a los tejidos circundantes mejorando la seguridad con la que se actúa sobre un área determinada¹⁰.

Los buenos resultados, así como la seguridad demostrada en diversos estudios de procedimientos realizados con bisturí ultrasónico hacen que éste sea una opción válida para el tratamiento transoral de los tumores de orofaringe¹⁰⁻¹⁵.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

La razón por la que se plantea este estudio es para conocer las posibles ventajas del empleo de técnicas quirúrgicas menos agresivas (además de accesibles y económicas) pero que sigan garantizando la seguridad de los pacientes, así como el control local de la enfermedad, buenos resultados funcionales y una buena calidad de vida de los pacientes.

3. OBJETIVOS:

Objetivo principal:

Analizar los resultados de control local de la enfermedad obtenidos en los pacientes con tumores de orofaringe T3/T4 tratados mediante la técnica endoscópica de cirugía transoral con bisturí ultrasónico (TOUSS) comparados con los tumores de orofaringe T3/T4 tratados mediante faringectomía abierta en nuestro servicio.

Objetivos secundarios:

- Comparación de las complicaciones quirúrgicas de cada técnica.
- Comparación de los resultados funcionales (nutrición oral vs nutrición enteral) de cada técnica.

4. HIPÓTESIS:

Hipótesis nula:

El control local de la enfermedad en los pacientes con tumores de orofaringe T3/T4 es mejor con la cirugía abierta (faringectomía) en comparación con el obtenido con la TOUSS.

Hipótesis alternativas:

El control local de la enfermedad en los pacientes con tumores de orofaringe T3/T4 es mejor con la TOUSS que con la cirugía abierta (faringectomía).

Las complicaciones quirúrgicas en los pacientes con tumores de orofaringe T3/T4 son menores con la TOUSS que con la cirugía abierta (faringectomía).

Los resultados funcionales (nutrición oral vs nutrición enteral) en los pacientes con tumores de orofaringe T3/T4 son mejores con la TOUSS que con la cirugía abierta (faringectomía).

5. MATERIAL Y MÉTODOS:

5.1 Ámbito de estudio:

Pacientes con tumores de orofaringe tratados mediante TOUSS/Faringectomía abierta en el Servicio de Otorrinolaringología del Complejo Universitario Hospitalario A Coruña.

5.2 Período de estudio:

El estudio se realizará entre septiembre de 2021 y diciembre de 2022. Se registrarán los datos de pacientes intervenidos en el periodo 2012-2020, tras la aprobación del estudio por el Comité Autnómico de Ética de la Investigación de Galicia.

5.3 Tipo de estudio:

Estudio observacional de tipo cohortes retrospectivo.

5.4 Estrategia de búsqueda bibliográfica:

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en bases de datos del campo de Ciencias de la Salud, empleando las palabras clave y la estrategia de búsqueda que se especifican a continuación.

En la base de datos **Medline/PubMed** se buscaron artículos de metaanálisis, revisiones, revisiones sistemáticas, libros/documentos y artículos originales.

("Oropharyngeal Neoplasms/surgery"[Mesh]) AND ("transoral surgery" OR "open surgery")

- Período de publicación: últimos 10 años (2011-2021)
- Idiomas: español e inglés.
- Especie: humanos.
- Resultados: 76.

Los resultados obtenidos fueron descargados en el gestor de referencias bibliográficas Zotero.

Del total de resultados, tras la lectura de títulos y resúmenes, finalmente se seleccionaron 32 trabajos.

5.5 Criterios de inclusión:

Se incluirán en el estudio los pacientes que cumplan los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes que consienten participar en el estudio.
- Pacientes con tumores T3/T4 de orofaringe intervenidos por TOUSS.
- Pacientes con tumores T3/T4 de orofaringe intervenidos por Faringectomía abierta.

5.6 Criterios de exclusión:

No serán incluidos en el estudio:

- Paciente que hubiesen padecido otra neoplasia maligna previamente.
- Pacientes que abandonaron el seguimiento clínico.
- Pacientes que recibieron tratamiento paliativo.

5.7 Selección de la muestra:

La selección de pacientes se realizará con un muestreo no probabilístico de tipo consecutivo hasta alcanzar el tamaño muestral necesario para llevar a cabo el estudio. Se registrarán los datos de pacientes con tumores de orofaringe T3/T4 intervenidos en el Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (Hospital Teresa Herrera del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña). Se contactará con los pacientes intervenidos en el periodo indicado durante las consultas de seguimiento en el Servicio de Otorrinolaringología. En ese momento se solicitará su participación en el estudio y se les explicarán las condiciones del mismo, a aquellos pacientes interesados en participar se les entregará el consentimiento informado para su firma.

5.8 Justificación del tamaño muestral:

Según datos del Servicio de Otorrinolaringología del CHUAC, en el periodo 2012-2020 se han diagnosticado n=181 pacientes con carcinoma de

orofaringe en estadio III/IV, de los cuales n=102 han sido intervenidos quirúrgicamente como primera opción terapéutica, 34 han sido sometidos a cirugía transoral mediante bisturí ultrasónico y 68 sometidos a cirugía abierta. Partiendo de estos datos, en un planteamiento unilateral, para detectar diferencias significativas en el porcentaje de pacientes con control total de la enfermedad (50% faringectomía abierta vs. 80% TOUSS), suponiendo un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%, sería necesario analizar n=30 pacientes por grupo.

5.9 Mediciones:

Cada una de las variables indicadas a continuación será obtenida revisando la historia clínica de los pacientes incluidos en el estudio. Los datos serán recogidos en un documento Excel con cada paciente codificado para luego llevar a cabo un análisis de los mismos.

- Variables sociodemográficas: edad al diagnóstico (años), sexo (femenino o masculino).
- Comorbilidades: hábitos tóxicos (tabaco – cigarrillos/día- y alcohol – U.B.E. –).
 - U.B.E.: la Unidad de Bebida Estándar o U.B.E. equivale a 10 gramos de alcohol.
- Características del tumor:
 - Tipo histológico
 - Presencia de márgenes libres o afectados por carcinoma
 - Presencia o no de VPH.
- Características de la enfermedad ganglionar cervical:
 - Número de ganglios afectos
 - Bilateralidad (ambos hemicuellos afectados)
 - Invasión linfovascular, perineural o extracapsular.
- Estadificación TNM clínica y patológica de los pacientes según la *American Joint Committee on Cancer (AJCC) and the Union for International Cancer Control (UICC)*.
- Fecha de diagnóstico.

- Fecha de cirugía.
- Características de la cirugía:
 - Resección del tumor primario: abordaje cervical abierto, transoral ultrasonic surgery (TOUSS).
 - Necesidad de traqueotomía.
- Abordaje de la enfermedad cervical ganglionar: vaciamiento funcional unilateral, bilateral o vaciamiento cervical radical.
- Forma de nutrición post cirugía: vía oral, sonda nasogástrica (SNG), gastrostomía endoscópica percutánea (PEG).
- Recurrencia en el seguimiento (si/no)
- Fecha de la recurrencia. Se determinará el periodo libre de enfermedad como el tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica y radiológica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de esta.
- Exitus en el seguimiento (si/no)
- Fecha y causa de éxitus.

5.10 Análisis estadístico:

Se realizará un análisis descriptivo de todas las variables recogidas, de forma global y según el tratamiento recibido. Las variables cuantitativas se expresarán como $\text{media} \pm \text{desviación estándar}$, mediana y rango. Las variables cualitativas como frecuencias y porcentajes.

Se compararán las características basales de los pacientes según el abordaje terapéutico. La normalidad de los datos será evaluada mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y la igualdad de varianzas usando la prueba de Levene. La comparación de medias entre dos grupos se realizará mediante la prueba t de Student o test de Mann-Whitney según proceda. Para la comparación de porcentajes se utilizará la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

La supervivencia global se estudiará mediante curvas de Kaplan-Meier, evaluando las diferencias entre grupos mediante el test de log-rank. Se realizará un análisis multivariante de regresión de Cox para determinar el

impacto del abordaje terapéutico en el pronóstico, tras ajustar por potenciales factores de confusión.

El análisis de la supervivencia tumor-específica y la supervivencia libre de enfermedad se analizará mediante modelos de riesgos competitivos. Se estimará la incidencia acumulada de los eventos de interés en el seguimiento considerando la muerte por otras causas como un evento competitivo, utilizando el método propuesto por Kalbfleisch y Prentice¹⁶ y se comparará la incidencia acumulada de fallecimiento por el tumor según diferentes características utilizando la prueba propuesta por Gray¹⁷. Con el objetivo de identificar las características de los pacientes y tratamiento asociadas al riesgo de fallecer por el tumor se realizará un análisis multivariante empleando el modelo propuesto por Fine y Gray¹⁸.

Los análisis se realizarán con SPSS® 25.0 y R versión 4.0.3 para Windows. Todos los tests se realizarán con un planteamiento bilateral, considerándose significativos valores de $p < 0,05$.

5.11 Limitaciones del estudio:

Sesgo de selección: derivado de la obtención de casos para el estudio, y que intentaremos minimizar mediante la aplicación de criterios de inclusión y exclusión que permitan delimitar la muestra obtenida y disminuir así los casos que puedan provocar confusión en el estudio.

Sesgo de confusión: las recidivas pueden deberse a otros factores (no sólo a la técnica quirúrgica) no evaluados en el estudio por lo que podría conllevar a asociaciones de causalidad. Se espera evitar este sesgo mediante la aplicación del análisis multivariantes de variables.

Sesgo de información: al tratarse de un estudio retrospectivo en el que los datos se recogen a partir de la historia clínica informatizada puede existir la posibilidad de que no se encuentren reflejadas todas las variables a recoger. Sin embargo, las características clínicas de estos pacientes hacen que estén sujetos a un seguimiento exhaustivo por lo que no se espera esta situación.

6. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES:

El estudio se realizará tras su aprobación por el Comité de Investigación de A Coruña-Ferrol. Se respetarán los principios establecidos por la Declaración de Helsinki, el Convenio de Oviedo y la normativa actualmente vigente en materia de salud, investigación y protección de datos que resulta aplicable a este estudio.

Toda la información necesaria para la realización de este estudio se obtendrá, de forma seudonimizada, de la base de datos de seguimiento clínico de pacientes del Servicio de Otorrinolaringología del CHUAC, almacenada bajo control y gestión corporativa por la Subdirección de Información del Área Sanitaria de A Coruña-Cee (Sistema Inteligente de Monitorización, SIMON). Los datos serán facilitados al equipo investigador seudonimizados, cumpliendo con los requisitos establecidos por la Disposición Adicional 17ª (Tratamiento de datos de salud) de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos y garantía de los derechos digitales.

El procedimiento de seudonimización se realizará siguiendo el procedimiento establecido en el Área Sanitaria de A Coruña y que implica la supervisión y autorización del Subdirector de Información y del Gerente del Área Sanitaria.

Se adoptarán todas las medidas técnicas y organizativas necesarias para garantizar una seguridad adecuada en el desarrollo de nuestra investigación acorde a los requisitos exigidos por el Reglamento General de Protección de Datos y la LO 3/2018.

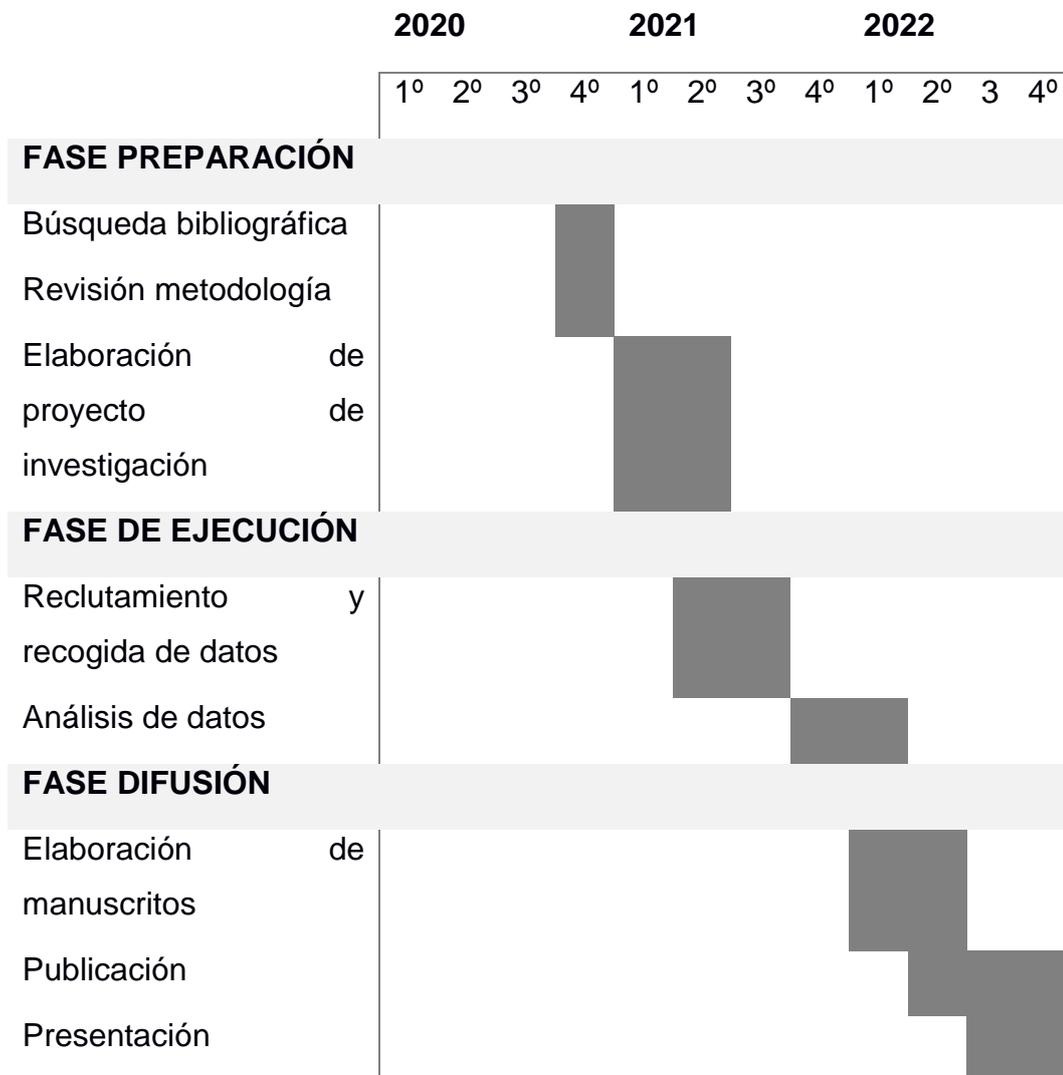
7. PLAN DE TRABAJO:

Tras la realización de este proyecto se comenzará con la revisión de historias clínica y recogida de datos en el segundo-tercer trimestre de 2021 para a continuación realizar el análisis estadístico a finales de año y principios de 2022.

Una vez concluido el análisis de datos y tras la revisión de los mismos por parte del servicio de estadística se procederá a la redacción del informe de resultados entre abril-mayo de 2022.

Por último, desde junio de 2022 hasta finales del mismo año se pretende difundir los resultados en congresos y revistas científicas.

7.1 Cronograma:



8. DISTRIBUCIÓN DE TAREAS ENTRE EL EQUIPO INVESTIGADOR:

El investigador se encargará de la solicitud de permisos al Comité de Investigación de A Coruña-Ferrol, solicitará acceso al Sistema Inteligente de Monitorización (SIMON), llevará a cabo la presentación del proyecto al resto de compañeros del servicio de Otorrinolaringología, la revisión de las historias clínicas y recogida de datos tras la obtención del consentimiento por parte de los pacientes para acceder a su historia clínica (ANEXO I), de la elaboración del informe de resultados y de la presentación y difusión de los mismos

Por otro lado, la fase de análisis de datos se llevará a cabo por el investigador principal, con la supervisión y ayuda la Unidad de Apoyo a la Investigación del Área Sanitaria de Coruña y Cee (ASCC).

9. PLAN DE DIFUSIÓN DE RESULTADOS:

Publicación en revistas científicas	
Publicaciones nacionales	
Revista	Factor de impacto
"Acta de la Sociedad Española de Otorrinolaringología". ISSN :0001-6519 Institución: Sociedad Española de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (SEORL CCC) y de la Academia Iberoamericana de Otorrinolaringología.	0.28
Publicaciones internacionales	
Revista	Factor de impacto
"European Archives of Oto-Rhino-Laryngology and Head and Neck". ISSN: 0937-4477	1.66
"JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery" ISSN: 2168-619X	3.848
Difusión en congresos	
Congreso Nacional de la Sociedad Española de Otorrinolaringología – Cirugía de Cabeza y Cuello. Congreso Sociedad Gallega de Otorrinolaringología.	

10. EXPERIENCIA DEL EQUIPO INVESTIGADOR SOBRE EL TEMA:

Los solicitantes de este proyecto no tienen amplia experiencia en el abordaje de tumores de orofaringe. Sin embargo, el equipo al que pertenecen los investigadores de este proyecto, el servicio de Otorrinolaringología del Complejo Hospitalario Universitario de Coruña, tiene amplia experiencia investigadora en el área de oncología a nivel de cabeza y cuello. Dentro de esta área existen publicaciones en relación con tratamiento, reconstrucción y calidad de vida de los pacientes oncológicos del servicio de Otorrinolaringología:

- Jesús Herranz González-Botas, Mercedes Álvarez Buylla, Carlos Vázquez Barro. Reconstrucción de orofaringe e hipofaringe. ¿Qué hemos aprendido? Acta Otorrinolaringológica Española, Volume 61, Issue 4, 2010. 272-276.
- Mercedes Álvarez-Buylla Blanco, Jesús Herranz González-Botas. Evolución de la calidad de vida en pacientes intervenidos de carcinomas de orofaringe, laringe o hipofaringe. Acta Otorrinolaringológica Española, Volume 62, Issue 2, 2011. Pages 103-112.
- Fernández-Fernández MM, Montes-Jovellar L, Parente Arias PL, Ortega Del Alamo P. TransOral endoscopic UltraSonic Surgery (TOUSS): a preliminary report of a novel robotless alternative to TORS. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(12):3785-3791. doi:10.1007/s00405-014-3423-6.

11. APLICABILIDAD Y UTILIDAD PRÁCTICA DE LOS RESULTADOS:

Relevancia del proyecto en cuanto a su impacto clínico, asistencial y / o desarrollo tecnológico:

La mayor parte de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello se presentan en estadios avanzados, tienen un alto riesgo de recurrencia y cerca del 10% presentan enfermedad metastásica, considerada incurable y con una supervivencia global de entre 10 y 13 meses. El tratamiento de los tumores avanzados implica generalmente una combinación de varios tratamientos: cirugía, quimioterapia y radioterapia, de acuerdo a diferentes esquemas. Todos estos tratamientos implican un fuerte impacto para la calidad de vida del paciente. Por ello, a medida que avanzan tanto los instrumentos como las técnicas quirúrgicas es interesante conocer lo que pueden aportar en cada campo para intentar darles a nuestros pacientes la opción más segura en cuanto a control de la enfermedad, pero aquella que también nos asegure una buena calidad de vida. Las técnicas de cirugía transoral disminuyen los defectos estéticos y en concreto las técnicas que emplean el Da Vinci están demostrando buenos resultados de control local y seguridad. Con esta perspectiva, la búsqueda de una alternativa más accesible y económica como es el empleo del bisturí ultrasónico es interesante ya que daría la oportunidad de emplear estas técnicas en centros que cuenten con menos recursos y no dispongan de cirugía robótica.

12. FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:

12.1. POSIBLES FUENTES DE FINANCIACIÓN:

- Acción Estratégica en Salud, gestionada por el Instituto de Salud Carlos III Programa Estatal de Generación de Conocimiento y Fortalecimiento del Sistema Español de I+D+i. Subprograma estatal de generación de conocimiento. Título: Proyectos de Investigación en Salud (PI). Esta es una convocatoria a nivel nacional, muy competitiva, que otorga financiación a proyectos de investigación en salud.

- Se solicitará también ayuda económica a nuestra fundación biomédica, la Fundación Profesor Novoa Santos.
- Como también queremos poner de manifiesto las posibles ventajas del bisturí ultrasónico Thunderbeat solicitaremos ayuda económica a la empresa encargada de su distribución: Olympus Medical System Corp.

12.2. RECURSOS NECESARIOS:

Infraestructura necesaria:

Se realizará en el Complejo Hospitalaria Universitario A Coruña. La recogida de datos se realizará en la sala de sesiones del servicio, localizada en el mismo hospital.

Material fungible de oficina:

- Folios e impresión de los mismos en blanco y negro y a una cara para el documento de consentimiento informado.

Recursos humanos necesarios:

- El investigador principal se encargará de la recogida de información, de la organización del proyecto, del análisis estadístico de los datos, de la redacción de los resultados y la difusión de los mismos.
- También será necesaria la ayuda del personal del servicio de estadística para supervisar el análisis de datos llevado a cabo por el investigador, así como elaborar sugerencias de cara al desarrollo del análisis e interpretación de resultados.

Material inventariable:

- Teléfono corporativo, para realizar llamadas.
- Ordenador portátil del investigador principal.

Recursos informáticos de ayuda a la investigación:

- Programas SPSS® 25.0 y R versión 4.0.3 para realizar el análisis estadístico. Los datos se almacenarán en una base de datos de SPSS.

- Programa Microsoft Office para redactar los resultados del estudio (Word) y realizar las presentaciones a congresos (Power Point).

Recursos para la difusión de resultados de la investigación:

- Servicio de traducción de artículos
- Tarifas de publicación de artículos en revistas.

Viajes y dietas:

Se necesitará una contribución económica para difundir los resultados de este estudio en diferentes congresos, siendo necesario cubrir económicamente tanto la inscripción a los mismos como la estancia.

12.3 MEDIOS YA DISPONIBLES PARA LA REALIZACIÓN DEL PROYECTO:

Medios ya disponibles:

- Infraestructuras. El medio físico donde se recopilarán los datos de las historias clínicas (Complejo Hospitalaria Universitario A Coruña) no requiere aportación económica, ya que el investigador principal desarrolla su labor asistencial en este centro.
- Personal:
 - o Investigador principal. No es necesaria la retribución económica de sus servicios, ya que realizará esta investigación para el beneficio global de los pacientes y de la comunidad científica. Además, obtendrá como beneficio el reconocimiento académico y la ampliación de su currículum.
 - o Personal de estadística: No será necesario retribuir económicamente sus servicios, ya que ofrecen atención gratuita a todo el personal facultativo e investigador del hospital.
- Material inventariable:
 - o Ordenador portátil del investigador principal, ya disponible antes de esta investigación.

- Bisturí ultrasónico Thunderbeat, ya disponible para su empleo en los servicios quirúrgicos.
- Recursos informáticos de soporte a la investigación:
 - Programa RCommander, SPSS y. El programa SPSS ya estaba previamente adquirido por el investigador principal, por otro lado, el programa RCommander es gratuito.
 - Programa Microsoft Office. El Investigador Principal también dispone de ellos previamente.

12.4. JUSTIFICACIÓN DE LA AYUDA SOLICITADA:

Se necesitará una ayuda económica para hacer frente a los gastos que suponen los recursos que no tenemos disponibles y que son necesarios para llevar a cabo esta investigación.

En primer lugar, el material de oficina, constituido por la impresión en papel del consentimiento informado, es imprescindible para llevar a cabo el estudio. Para entregar toda la documentación necesaria a los pacientes, se necesitará por cada paciente 2 copias (cada consentimiento son 2 folios) de consentimiento informado (una para el paciente y otra para el investigador). Por lo tanto, se necesitarán 240 hojas de consentimiento informado. Teniendo en cuenta que el coste de 1 folio + la impresión en blanco y negro a una cara del mismo es 0.025 euros aproximadamente, el coste total en papel e impresión sería de 6 euros.

Asimismo, en cuanto a material inventariable se necesitará un teléfono corporativo (un teléfono móvil económico puede costar 15 euros aproximadamente). También se necesitará un pendrive para almacenar la información, suponiendo un coste de unos 8 euros aproximadamente.

Se necesitará pagar la factura de las llamadas a los pacientes con el teléfono corporativo. Supondrá un coste aproximado de 5 euros al mes.

La traducción de artículos supondrá un importe aproximadamente de 600 euros por artículo. La idea es obtener un artículo a partir de este análisis.

Por último, se necesitará ayuda económica para dietas y viajes, que incluye la asistencia a congresos científicos, la cual es imprescindible para poder difundir a la comunidad médica y científica los resultados de este estudio. El importe total aproximado necesario ascendería a 2.000 euros, aproximadamente.

12.5. PRESUPUESTO SOLICITADO:

Tras el desglose realizado en el apartado anterior estimamos necesarios unos 2700€ para la financiación de este estudio.

13. BIBLIOGRAFÍA:

1. Díaz-Molina JP, Rodrigo JP, Álvarez-Marcos C, Blay P, de la Rúa Á, Estrada E, et al. Resultados oncológicos y funcionales del tratamiento no quirúrgico comparado con el quirúrgico en los carcinomas epidermoides de orofaringe. *Acta Otorrinolaringológica Española*. 2012;63(5):348-54.
2. Qureshi HA, Abouyared M, Barber B, Houlton JJ. Surgical Options for Locally Advanced Oropharyngeal Cancer. *Curr Treat Options in Oncol*. 2019;20(5):36.
3. Parvathaneni U, Lavertu P, Gibson MK, Glastonbury CM. Advances in Diagnosis and Multidisciplinary Management of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: State of the Art. 2019; 39(7):2055-68.
4. C. Suárez; L.M.Gil-Carcedo; J.Marco; J.E.Medina;P.Ortega; J. Trinidad. *Tratado de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello*. 2ª Edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A. 2007.
5. Buckley L, Gupta R, Ashford B, Jabbour J, Clark JR. Oropharyngeal cancer and human papilloma virus: evolving diagnostic and management paradigms: OPC and HPV: evolving diagnostic and management paradigms. *ANZ Journal of Surgery*. 2016;86(6):442-7.
6. Worden FP, Ha H. Controversies in the Management of Oropharynx Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6(7):707-14.
7. Economopoulou P, Kotsantis I, Psyrris A. Special Issue about Head and Neck Cancers: HPV Positive Cancers. *IJMS*. 2020;21(9):3388.
8. O'Roke MA, Ellison MV, Murray LJ, Moran M, James J, Anderson LA. Human papillomavirus related head and neck cancer survival: a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol*. 2012;48: 1191-201.
9. Mena M, Frias-Gomez J, Taberna M, Quirós B, Marquez S, Clavero O, et al. Epidemiology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer in a classically low-burden region of southern Europe. *Sci Rep*. 2020;10(1):13219.

10. Sload R, Silver N, Jawad BA, Gross ND. The Role of Transoral Robotic Surgery in the Management of HPV Negative Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2016;18(9):53.
11. Tirelli G, Nata FB, Piovesana M, Quatela E, Gardenal N, Hayden RE. Transoral surgery (TOS) in oropharyngeal cancer: Different tools, a single mini-invasive philosophy. *Surgical Oncology* (2018), 2018.08.003
12. Mario M Fernández-Fernández, Lourdes Montes-Jovellar, Pablo Luis Parente Arias, Primitivo Ortega Del Alamo. TransOral endoscopic UltraSonic Surgery (TOUSS): a preliminary report of a novel robotless alternative to TORS. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015. Epub 2014 Dec 16.
13. Park DA, Lee MJ, Kim SH, Lee SH. Comparative safety and effectiveness of transoral robotic surgery versus open surgery for oropharyngeal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2020;46(4 Pt A):644-649.
14. Weinstein GS, O'Malley BW Jr, Cohen MA, Quon H. Transoral robotic surgery for advanced oropharyngeal carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136(11):1079-1085. doi:10.1001/archoto.2010.191.
15. Seehofer, D., Mogl, M., Boas-Knoop, S. *et al.* Safety and efficacy of new integrated bipolar and ultrasonic scissors compared to conventional laparoscopic 5-mm sealing and cutting instruments. *Surg Endosc* **26**, 2541–2549 (2012). <https://doi.org/10.1007/s00464-012-2229-0>.
16. Kalbfleisch, J. and Prentice, R. *The Statistical Analysis of Failure Time Data.* John Wiley and Sons, 1980 New York.
17. Gray RJ. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *The Annals of Statistics*, 1998. Vol. 16, No. 3. (Sep., 1988), pp. 1141-1154

18. Fine JP, Gray R.J. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *JASA*, 1999. 94, 496-509.

ANEXO I:

HOJA DE INFORMACIÓN AL/LA PARTICIPANTE ADULTO/A

NOTA: Utilizar en estudios de investigación **OBSERVACIONALES** en los que se recojan **SOLO DATOS**. Descartar las opciones que no corresponden con las características del estudio, eliminar todas las anotaciones que aparecen en azul y cubrir los apartados punteados.

Se debe tener en cuenta que el comité tras la evaluación de cada estudio concreto podrá solicitar que se amplíen o retiren algunos de los contenidos.

TÍTULO DEL ESTUDIO:

.....

INVESTIGADOR (*Nombre y apellidos*) :.....

CENTRO:

Este documento tiene por objeto ofrecerle 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 _____.

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 tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente **voluntaria**. Ud. puede decidir no participar o, se acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la 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?

[En este apartado deben relatarse, en lenguaje no técnico y de manera simple, los objetivos genéricos del estudio, su importancia para la investigación y la razón por la que se precisa la participación de personas]

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Ud. es invitado a participar porque *padece/está diagnosticado de...../ o si es grupo control por qué no padece el problema/enfermedad objeto de estudio.*

¿En que consiste mi participación?

[Explicar los procedimientos que serán de aplicación en el sujeto de investigación: consulta de datos en la historia clínica, entrevista, cuestionarios, utilización de resultados de pruebas ya realizadas...]

Aclarar si existe la posibilidad de contactar con el participante con posterioridad para conseguir nuevos datos. Es especialmente importante aclarar en que varía de la práctica clínica habitual su participación en el estudio]

Su participación tendrá una duración total estimada de..... *[Indicar el tiempo que tendrá que dedicarle el participante al estudio, por ej. los veinte minutos adicionales a una visita programada para cubrir una encuesta]*

¿Qué molestias o inconvenientes tiene mi participación?

[Relatar las posibles molestias/inconvenientes que puede llevar su participación en el estudio, por ej. el tiempo dedicado a tener que responder a una encuesta; o incluir "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..... *[enfermedad o condición de estudio]*. 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.

¿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 permita la identificación de los participantes.

Información referente a sus datos:

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:/Tfno:.....

Los datos necesarios para llevar a cabo este estudio serán recogidos y conservados de modo: *(escoger una de las dos opciones de tratamiento de datos y descartar la otra)*

- **Anonimizados**, es decir, que usted no podrá ser identificado ni siquiera por el equipo investigador. *(Es importante que se tenga en consideración que en este caso no se recogerá fecha de nacimiento, ni iniciales, ni número de historia, ni ningún otro dato que pueda facilitar la re-identificación del participante)*
- **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 permitirá 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 los mismos. 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: y/o tfno

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.

(En el caso de que los datos sean recogidos anónimos no procede el párrafo previo dado que la información recogida no tiene relación con una persona física identificada o identificable).

Únicamente el equipo investigador y las autoridades sanitarias, que tienen el deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por 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 finalizar el estudio, o el plazo legal establecido, los datos recogidos serán eliminados o guardados anónimos para su uso en futuras investigaciones según lo que Ud. escoja en la hoja de firma del consentimiento. (No será de aplicación si ya han sido recogidos anonimizados).

¿Existen intereses económicos en este estudio?

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

[Elegir una de las opciones]: El investigador será remunerado por las actividades de captación y seguimiento de los pacientes *[o]*: 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 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..... *[Nombre del investigador]* en el teléfono..... *[Teléfono en el que pueda responder el investigador]* y/o el correo electrónico.....

Muchas gracias por su colaboración

DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO del estudio:.....

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.
- 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 en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para participar en este estudio.

Al terminar este estudio acepto que mis datos sean:

- Eliminados
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la participante,

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

Nombre y Apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

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

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

TÍTULO del estudio:.....

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.
- Comprendió 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 en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presta libremente su conformidad para participar en este estudio.

Al terminar este estudio acepta que sus datos sean:

- Eliminados
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la testigo,

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

Nombre y apellidos:

Nombre y Apellidos:

Fecha:

Fecha:

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

TÍTULO del estudio: _____

Yo, _____, representante legal de _____

- 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 en las condiciones detalladas en la hoja de información al participante.
- Presto libremente mi conformidad para que participe en este estudio.

Al terminar este estudio acepto que sus datos sean:

- Eliminados
- Conservados anonimizados para usos futuros en otras investigaciones

Fdo.: El/la representante legal,

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

Nombre e apellidos:

Nombre e apellidos:

Fecha:

Fecha: