

**UNIVERSIDAD MILITAR NUEVA GRANADA**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**ESPECIALIDAD EN CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

**TRABAJO DE GRADO**

**COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE  
CAVIDAD ORAL LOCALMENTE AVANZADO LLEVADOS A CIRUGÍA CON RECONSTRUCCIÓN  
MICROVASCULAR EN EL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA ENTRE 2010-2020**

**Autor**

**ANTONIO JOSÉ CUESTA NOVA**

**Tutor**

**MANUEL ANTONIO BALLEEN VANEGAS**

**BOGOTÁ, COLOMBIA**

**2025**

## TÍTULO DEL PROYECTO

Complicaciones perioperatorias y supervivencia de los pacientes con cáncer de cavidad oral localmente avanzado llevados a cirugía con reconstrucción microvascular en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2010-2020

## EQUIPO DE INVESTIGACIÓN

### I. Investigador Principal o Investigador Principal Administrativo

Nombre	Institución	Correo electrónico
Antonio José Cuesta Nova	Instituto Nacional de Cancerología	est.antonio.cuesta@unimilitar.edu.co

### II. Tutor del trabajo de grado

Nombre	Institución	Correo electrónico
Manuel Antonio Ballen Vanegas	Instituto Nacional de Cancerología	mballenv@unal.edu.co

**OTROS PARTICIPANTES:** Alexander Carreño, metodólogo.

## RESUMEN EJECUTIVO

La piedra angular en el manejo del cáncer de células escamosas de la cavidad oral es la resección quirúrgica del tumor con reconstrucción mediante colgajos libres. Este procedimiento suele conllevar complicaciones perioperatorias, por lo que diseñamos un estudio retrospectivo para abordar la correlación entre dichas complicaciones y la supervivencia general y la supervivencia específica de la enfermedad. En nuestra institución, un total de 87 pacientes fueron sometidos a cirugía con colgajos libres entre 2010 y 2020, con una prevalencia del 66% de complicaciones perioperatorias. Un peor estado funcional (ECOG 1, 2), una mayor puntuación ASA y los tumores pT4 se asociaron con la presencia de complicaciones. En nuestro estudio, clasificamos las complicaciones perioperatorias objetivamente de acuerdo con la Clasificación de Clavien-Dindo modificada para colgajos libres (CD). No se observaron diferencias, en términos de supervivencia, entre los pacientes que requirieron reintervención por complicación de la anastomosis del colgajo libre y aquellos que no la necesitaron. En el análisis multivariado, los pacientes con márgenes positivos, invasión extracapsular y CD-IVB tuvieron una peor supervivencia general (HR 2,17 IC95%: 0,99-4,76; HR 2,57 IC95%: 0,98-6,75; y HR 13,1 IC95%: 1,99-86,11, respectivamente) y solo los márgenes positivos y la invasión extracapsular afectaron la supervivencia específica de la enfermedad (HR 2,74 IC95%: 1,02-7,34; HR 5,48 IC95%: 1,27-23,7). Concluimos que los márgenes positivos, la invasión extracapsular y el CD-IVB fueron factores independientes asociados a una peor supervivencia entre los pacientes con cáncer de células escamosas oral operados con cirugía de colgajo libre.

## PALABRAS CLAVE

**DeCS:** Carcinoma de Células Escamosas de Cabeza y Cuello, Neoplasias de la Boca, Colgajos Tisulares Libres, Morbilidad, Supervivencia

## Summary and keywords

### Summary

The cornerstone in the management of oral cavity squamous cell cancer is surgical resection of the tumor with reconstruction using free flaps. This is a procedure that often leads to perioperative complications, this is why we designed a retrospective study to address the correlation between these complications and the overall survival and disease specific survival. In our institution, a total of 87 patients were submitted to surgery with free flaps between 2010 and 2020, with a prevalence of 66% of perioperative complications. A worse functional status (ECOG 1, 2), higher ASA score and pT4 tumors were associated with presence of complications. In our study, we classify perioperative complications objectively according to the Modified Free-Flap Clavien-Dindo Classification (CD). There was no difference, in terms of survival, amongst the patients who were taken to reintervention for free-flap anastomosis complication and those who didn't require it. In the multivariate analysis, patients with positive margins, extracapsular invasion and CD-IVB had worse overall survival (HR 2.17 IC95%: 0.99-4.76, HR 2.57 IC95%: 0.98-6.75 and HR 13.1 IC95%: 1.99-86.11, respectively) and only positive margins and extracapsular invasion worsen disease-specific survival (HR 2.74 IC95%: 1.02-7.34, HR 5.48 IC95%: 1.27-23.7). We concluded that CD-IVB was an independent factor affecting overall survival, while positive margins and extracapsular invasion were independent factors for worse disease specific survival amongst patients with oral squamous cell cancer operated with free flap surgery.

### Keywords

**MeSH:** Squamous Cell Carcinoma of Head and Neck, Mouth Neoplasms, Free Tissue Flaps, Morbidity, Survival

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

### Naturaleza, magnitud y contexto.

El cáncer escamocelular de cavidad oral es una neoplasia maligna que presenta una prevalencia variable según su distribución geográfica. Se reportó una incidencia de 377000 casos en el año 2020 a nivel global, siendo más frecuente en lugares como Asia del Sur, en donde es la segunda neoplasia más común, comparada con Norteamérica, en donde se encuentra en el lugar número 15. La incidencia global de los estadios avanzados de esta enfermedad (III y IV), según el informe de Globocan 2020, fue de 1,7 por cada 100000 hombres y 0,6 por cada 100000 mujeres [1]. A nivel mundial, más de 177000 pacientes fallecen a causa de esta enfermedad al año. En Colombia, según datos de Globocan se reportaron 914 casos durante el año 2020 con registro de 378 muertes y en el Instituto Nacional de Cancerología se reportaron 57 casos nuevos de carcinoma escamocelular de cavidad oral durante el año 2021, consignando además 17 muertes [2]. El abordaje del cáncer escamocelular localmente avanzado de cavidad oral constituye un desafío para el grupo de médicos tratantes por su alta mortalidad y tasas de recaídas, es por esto que se hace necesaria una evaluación de los posibles factores que se asocian con peores resultados en términos de supervivencia y recaída para su adecuado tratamiento. Se requiere de un manejo multidisciplinario y el pilar de tratamiento de los estados avanzados se basa en cirugía para extirpación del tumor y reconstrucción del defecto mediante colgajos tisulares, además del uso de radioterapia postoperatoria.

### Limitaciones de conocimiento.

En Latinoamérica y en Colombia no existen estudios que describan los desenlaces de los pacientes con cáncer de cavidad localmente avanzado que son llevados a procedimientos quirúrgicos de resección y reconstrucción microvascular. Tampoco hay estudios que lleven a cabo análisis de correlación entre variables perioperatorias y desenlaces oncológicos en este grupo de pacientes.

En el servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología, se atiende un estimado de 8-10 pacientes con los anteriores criterios por año (según datos del servicio en 2023). Debido a que no se cuenta con datos precisos, este es un aproximado según estimaciones de los investigadores y su experiencia en el servicio.

Por lo tanto, planteamos la realización de un estudio en el que se evalúe una posible asociación entre las complicaciones perioperatorias y los desenlaces oncológico, bajo la siguiente pregunta de investigación: *¿Existe asociación entre las complicaciones perioperatorias con la supervivencia global y libre de enfermedad en los pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado llevados a cirugía con colgajos libres en el Instituto Nacional de Cancerología?*

## 2. JUSTIFICACIÓN

De acuerdo con lo revisado, este es el primer estudio que plantea describir la asociación de los desenlaces oncológicos y perioperatorios de los pacientes con cáncer de cavidad oral avanzado llevados a cirugía con reconstrucción microvascular en Colombia y en Latinoamérica. Existen estudios principalmente de índole epidemiológica evaluando tendencias de mortalidad en grupos poblacionales [3]. Sólo dos estudios evaluaron aspectos relacionados al tratamiento en general de los pacientes con carcinoma de cavidad oral, sin enfocarse en el subgrupo particular de pacientes con cáncer localmente avanzado, además sin hacer énfasis en los aspectos relacionados con la cirugía y la supervivencia [4] [5]. El presente estudio además tiene la virtud de recolectar los pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cancerología, que es el centro de referencia nacional para este tipo de tumores.

Se espera describir la asociación entre las variables perioperatorias de los pacientes que tienen cáncer escamocelular de cavidad oral localmente avanzado llevados a cirugía con la supervivencia y las recaídas. Se pretende ser el primer estudio nacional y latinoamericano que caracterice a esta población, los tratamientos que reciben, sus desenlaces perioperatorios y oncológicos.

## 3. MARCO TEÓRICO

El cáncer de cavidad oral comprende los tumores que se originan en los subsitios de la cavidad oral; como lo son la lengua oral, la mucosa bucal, el trigono retromolar, el paladar duro, las encías, los labios en su porción intraoral y el piso de la boca [6].

Se consideran tumores localmente avanzados aquellos carcinomas escamocelulares estadios III y IV, según la última clasificación de la AJCC en su 8 edición. Aquí se incluyen los tumores que invaden tejidos subyacentes, como músculos, huesos y/o nervios (T3-T4) que comprometen los ganglios linfáticos regionales (N2-N3) [6,7].

En estadios tempranos, los tumores escamocelulares de cavidad oral se manejan generalmente con cirugía únicamente, mientras que el abordaje actual del cáncer de cavidad oral avanzado se basa en un tratamiento multimodal que incluye la resección quirúrgica del tumor con reconstrucción mediante colgajos y radioterapia o quimioterapia postoperatoria.

El manejo quirúrgico incluye diferentes abordajes, técnicas de resección ósea y varios métodos de reconstrucción del área intervenida [8].

Los métodos de resección de los tumores de cavidad oral dependen de la ubicación y el grado de invasión. La capacidad de obtener márgenes libres es el factor determinante para elegir el abordaje quirúrgico. Los tumores de la lengua oral anterior o lateral generalmente se pueden reseccionar por vía transoral; sin embargo, cuando hay extensión posterior y/o trismus, puede requerirse un colgajo tipo visor con liberación lingual o mandibulotomía media. El colgajo tipo visor tiene mejores desenlaces estéticos y se asocia con tasas más bajas de incompetencia oral y fístula [9]. Las resecciones bucales se abordan por vía transoral o por mandibulotomía media para resecciones mandibulares o maxilares. Las resecciones del trigono retromolar requieren mandibulectomía por su localización posterior [10]. Los pacientes pueden requerir mandibulectomías marginales o mandibulectomías segmentarias según el grado de compromiso óseo [11].

Debido al carácter mutilante de estos procedimientos, se han establecido múltiples estrategias de reconstrucción. Al tratarse de la puerta de entrada al tracto aerodigestivo y comprender gran parte del macizo facial, las cirugías en esta región afectan de manera significativa funciones esenciales como la respiración, deglución, fonación y la identificación psicosocial del paciente por su alto componente cosmético. Dentro de las opciones de tratamiento reconstructivo se cuenta con colgajos locoregionales pediculados (supraclaviculares, deltopectoriales, etc.) o con colgajos microvasculares a distancia (radiales, anterolaterales de muslo, tibiales, de cresta ilíaca, etc.), siendo estos últimos los más versátiles en términos de reconstrucción y los que presentan mejores desenlaces estético-funcionales [11].

Las complicaciones perioperatorias se pueden dividir en aquellas asociadas directamente a la reconstrucción con colgajo microquirúrgico y las clínicas no quirúrgicas [12]. La evaluación objetiva de estas se realiza mediante la clasificación de Clavien-Dindo (CDC), que mide la severidad en 5 grados y/o con el Índice de Complicaciones Comprensivo (CCI), el cual se basa en un puntaje numérico de 0 a 100 [13].

La clasificación de Clavien-Dindo se subdivide en I a V, siendo I la desviación del postoperatorio normal sin necesidad de intervenciones invasivas. El grado II aquella que requiere tratamiento farmacológico aparte de analgésicos, antieméticos, antieméticos. El grado III es la que necesita intervenciones endoscópicas, radiológicas o quirúrgicas, siendo la IIIa sin anestesia general y la IIIb con anestesia general. La IVa es la disfunción orgánica única y la IV la disfunción orgánica múltiple. Finalmente, la V es la que resulta en la muerte. Un artículo de 2020 modificó la clasificación adicionando el estadio "IIIc" para las pérdidas parciales o completas de los colgajos libres durante las reconstrucciones de cabeza y cuello.

La mortalidad postoperatoria se considera aquella ocurrida en los primeros 30 días postoperatorios. El periodo libre de enfermedad es aquel sin presencia de recaída. La supervivencia global es el periodo hasta el fallecimiento del paciente por cualquier causa y la supervivencia específica de la enfermedad es cuando fallece por causas directas al cáncer.

#### **4. ESTADO DEL ARTE**

Múltiples estudios han establecido la superioridad de la cirugía como el tratamiento de elección para los pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado. Comparándola contra la quimioterapia y la radioterapia, se encontró mejor supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global a 5 años, en metaanálisis y ensayos clínicos [14] [15] [16].

Los colgajos libres se han constituido como un método superior a los colgajos locales en la reconstrucción de los defectos de cavidad oral, no solo en mejores desenlaces estéticos y funcionales sino también en mejor supervivencia global y específica de la enfermedad. Esto se demostró en una cohorte Taiwanesa que realizó un análisis pareado de dos grupos de 1268 pacientes cada uno, comparando los colgajos locales vs. Los colgajos libres. En un análisis multivariado en una cohorte Taiwanesa de 1268 pacientes en cada subgrupo, se encontró que los pacientes reconstruidos con colgajos locales por cáncer escamocelular de cavidad oral presentaron peor supervivencia global y específica de la enfermedad cuando se compararon con los reconstruidos con colgajos libres, con HR de 1.21, (73%/68%;p=0.0079) y HR de 1.26, (82%/77%;p=0.010) respectivamente [17]

Un estudio llevado a cabo en Sydney en 2013 encontró una asociación entre las complicaciones postoperatorias mayores y una peor supervivencia global (HR 2.4, 95% Intervalo de confianza 1.1–3.2, p = .02), sin emplear la clasificación de Clavien-Dindo [18].

Un estudio reciente planteó el uso en cirugía de cabeza y cuello, de una escala, denominada el Comprehensive Complication Index, para medición de las complicaciones postoperatorias, el cual se basa en un puntaje a partir de la clasificación de Clavien-Dindo, encontrando además una mejor correlación con peor supervivencia global en los pacientes con puntajes  $\geq 26$  [19].

## 5. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

### Objetivo General

- Establecer la asociación entre las complicaciones perioperatorias con la supervivencia global, específica y período libre de enfermedad, en pacientes con carcinoma escamocelular localmente avanzado llevados a cirugía con colgajos libres en el Instituto Nacional de Cancerología entre 2010 y 2021

### Objetivos específicos

- Describir las características clínicas y de tratamiento
- Determinar las complicaciones perioperatorias asociadas con la cirugía
- Calcular el tiempo al evento (muerte o recaída) y medir la frecuencia de estos eventos
- Establecer una posible asociación o independencia entre las variables relacionadas con las complicaciones perioperatorias y la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad ajustando por un grupo de covariables de complicaciones perioperatorias.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 Diseño del estudio:

**Tipo de estudio:** cohorte retrospectiva

### Hipótesis operativas

De acuerdo con lo reportado por Ch'ng [18], se estimó un HR cuyo valor máximo (límite superior del intervalo de confianza) es 3.2, IC 95%, entre las complicaciones perioperatorias y el tiempo al evento para la muerte

Hipótesis Nula:  $HR=1$

Hipótesis alterna:  $HR \neq 1$

### Tamaño de muestra

Se realizó una estimación de tamaño de muestra para una regresión de Cox, estimando un HR 3.2 evento [18]. para las covariables y un 38% de ocurrencia de complicaciones [21] y una proporción de muertes de 40% [18].

Usando R 4.2.1, los parámetros fueron:

Hipótesis alterna: 2 colas

Poder: 0,90

Theta (HR): 3.2

Error Alfa: 0,05

P (tasa general de eventos - Complicaciones): 38%

PSI (Proporción de sujetos fallecidos): 40%

$$n = \frac{(z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta})^2}{[\log(\theta)]^2 p(1-p)\psi(1-\rho^2)}$$

Con los datos mencionados se estima un tamaño de muestra de 87 pacientes, el cual permitirá evidenciar la asociación entre la variable complicación y el desenlace de tiempo al evento (Supervivencia) [22]

## 6.2 Sujetos de estudio:

### Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma escamocelular de cavidad oral localmente avanzados
- Llevados a cirugía para tratamiento inicial del tumor en el Instituto Nacional de Cancerología
- Reconstrucción con colgajos microvasculares
- Seguimiento mínimo postoperatorio de 3 años.

Nota: En el servicio de Cabeza y Cuello del Instituto Nacional de Cancerología, se atiende un estimado de 8-10 pacientes con los anteriores criterios por año. Debido a que no se cuenta con datos precisos, este es un aproximado según estimaciones de los investigadores y su experiencia en el servicio.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con tumores de otros subsitios anatómicos de cabeza y cuello diferentes de la cavidad oral
- Histologías diferentes de carcinoma escamocelular
- Edad menor a 18 años.

## 6.3 Descripción de las intervenciones: No aplica

## 6.4 Procedimientos del estudio:

- Identificación de casos: códigos CIE-10
- Identificación de CUPS
- Extracción de casos en SAP - Planeación
- Selección de casos (equipo de investigación, aplicación de criterios de selección)
- Registro en RedCap (digitación)
- Análisis de datos
- Redacción del trabajo

## 6.5 Sitios de investigación: Instituto Nacional de Cancerología

**6.6 Aseguramiento y control de la calidad: Todos los proyectos de investigación institucionales que sean aprobados por el Comité de Ética e Investigaciones del INC serán cubiertos por el sistema de monitoria a la investigación institucional en sus fases de pre-estudio, ejecución y cierre.**

## 6.7 Plan de análisis por cada objetivo específico:

### Análisis univariado

Las variables continuas se resumirán con medidas de tendencia central como medias y desviaciones estándar (DE) si cumplen criterios de normalidad, o por medio de medianas y rangos intercuartílicos (RIC) en caso contrario. Las variables discretas serán resumidas por medio de frecuencias. Este componente se realizará en los paquetes estadísticos R.

### Análisis bivariado

Se utilizará la prueba de Log-Rank para comparar diferencias entre curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad y las variables clínicas de riesgo. El nivel de significancia se fija en 0.05.

## **Análisis de supervivencia**

### Supervivencia global

Se define como el tiempo transcurrido desde el tratamiento (Cirugía con colgajo microquirúrgico) hasta la muerte del paciente por cualquier causa

### Supervivencia específica de la enfermedad

Se define como el tiempo transcurrido desde el tratamiento (Cirugía con colgajo microquirúrgico) hasta la muerte del paciente a causa de su tumor de base

### Período Libre de Enfermedad

Se define como el tiempo transcurrido desde el tratamiento (Cirugía con colgajo microquirúrgico) hasta la recaída con presencia del tumor en el sitio primario o los ganglios regionales

Se presentarán las estimaciones para la función de la supervivencia y el intervalo de confianza correspondiente del 95% para los criterios de valoración del tiempo transcurrido hasta el evento. Para describir el tiempo de supervivencia global (SG) y período libre de enfermedad (PLE) se hará de forma gráfica y con funciones de tiempo al evento, estimadas mediante el método de Kaplan-Meier. El periodo máximo de observación será de 24 meses.

### Censuras

Se consideran aquellas observaciones censuradas por la derecha

- Cuando el tiempo de seguimiento de un paciente termina antes de producirse la muerte o antes de completar el periodo de observación.
- Cuando se presente abandono del estudio de un participante
- Cuando haya pérdida de su seguimiento, o muerte por alguna causa que no esté relacionada con el evento de interés.

Se determinará la relación entre un conjunto de covariables explicativas y el tiempo a la recaída y la muerte.

### Variables explicativas

- Clasificación de Clavien-Dindo modificada para colgajos en cabeza y cuello: La clasificación de Clavien-Dindo se subdivide en I – V
  - I: desviación del postoperatorio normal sin necesidad de intervenciones invasivas.
  - II: requiere tratamiento farmacológico aparte de analgésicos, antieméticos, antieméticos. Incluye las infecciones de sitio quirúrgico que no requieren intervenciones invasivas.
  - III: necesita intervenciones endoscópicas, radiológicas o quirúrgicas:
    - IIIa: sin anestesia general
      - Drenaje de hematoma, Dehiscencia de la herida, Drenaje seroma, Terapia enterostomal para fístulas
    - IIIb: con anestesia general
      - Drenaje hematoma, Dehiscencia de la herida, Cierre de fístula, drenaje de absceso o desbridamiento por infección

- IIIc: pérdidas parciales o completas de los colgajos libres durante las reconstrucciones de cabeza y cuello requiriendo reintervenciones (pueden ser arteriales o venosas) [21].
- IVa: disfunción orgánica de un solo órgano
- IVb la disfunción orgánica múltiple.
- V: resulta en la muerte.

Nota: se subdivide las complicaciones en Menores (I-II) y Mayores (III, IV, V)

- Comprehensive Complication Index: Puntaje calculado a partir del número de complicaciones por cada subdivisión de la clasificación de Clavien-Dindo, se asigna un puntaje de 0 a 100, siendo 100 el puntaje de mayor severidad y calculado empleando la herramienta en línea <https://www.cci-calculator.com/cciCalculator>. Según la literatura revisada, este índice se ha empleado en estudios para determinar la severidad de las complicaciones en cirugías con colgajos microquirúrgicos en cáncer de cabeza y cuello. En un estudio se determinó que los pacientes con >26 puntos tienen mayor estancia hospitalaria y necesidad de transfusión [13]. Se dejará como “Complicaciones menores por CCI” los pacientes con puntajes menores a 26 y “Complicaciones Severas por CCI” los pacientes con puntajes mayores a 26.
- Número de Reintervenciones durante la hospitalización de la cirugía
- Tipo de reintervención:
- Estancia en UCI
- Estancia hospitalaria
- Mortalidad perioperatoria a 30 días

Nota: Para el modelo de regresión de cox, se plantea utilizar solo la variable clasificación de Clavien-Dindo, para evitar la posibilidad de multicolinealidad

#### Análisis multivariado

Se usará un modelo de regresión de Cox para evaluar la asociación entre el tiempo al evento de la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad a partir de un conjunto de covariables explicativas consideradas de riesgo por la literatura científica. El conjunto de covariables que mejor se ajusten con el tiempo al evento serán incorporadas mediante el método de stepwise. La medida de asociación será el Hazard Ratio (HR) con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%). El contraste de hipótesis se hará a dos colas y se ha definido un valor de alfa de 0.05.

Como supuestos que deberán cumplirse en el modelo de Cox se tendrán:

- Las observaciones serán independientes
- Los eventos de desenlace en este estudio son sucesos irreversibles que ocurren una sola vez (muerte o recaída) y se asumirá que habrá constancia en la razón de riesgos a lo largo del tiempo de observación.
- Los datos censurados no están relacionados con la probabilidad de que ocurra el evento; es decir, en los sujetos cuyo desenlace desconocemos (sea cual sea la razón por la que se censuraron sus datos), se presume que la falta de datos no se relaciona con el evento del desenlace.
- Supuesto de proporcionalidad de los riesgos: las curvas de supervivencia para cada uno de los estratos (variables de agrupación) deberán tener funciones de riesgo que sean proporcionales en el tiempo; esto debido a que es un modelo lineal y lo que significa es que cada cambio en el desenlace es proporcional a cada cambio en la variable de riesgo. Este supuesto de proporcionalidad para el modelo de Cox se verificará mediante el método de gráfico logarítmico

En caso de cumplir con los supuestos de plantea para el caso de no cumplir con los supuestos, se realizará transformación de variables, recategorización de variables y exclusión de variables que tengan multicolinealidad

Variable	Definición operativa	Naturaleza	Nivel operativo
<b>SOCIODEMOGRÁFICAS</b>			
Edad	Edad en años cumplidos	Continua	Años
Sexo	Sexo del paciente	Nominal	Masculino Femenino
<b>COMORBILIDADES</b>			
Tabaquismo	Si el paciente es Fumador o no	Categórica	Si No
Alcoholismo	Si el paciente consume alcohol o no	Categórica	Si No
Diabetes	Diabetes como comorbilidad asociada	Categórica	Si No
Hipertensión	Hipertensión arterial como comorbilidad asociada	Categórica	Si No
EPOC			
Falla renal			
Trasplante			
Enfermedades Autoinmunes			
Enfermedades coronaria			
Charlson Comorbidity Index	Puntaje del índice de comorbilidades empleado para valoración objetiva de las comorbilidades	Ordinal	0 1 2 3 4 5 ≥6
ASA score	Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesia de riesgo de mortalidad operatoria	Ordinal	I II III IV V VI
<b>CLÍNICAS PREOPERATORIAS</b>			
Subsitio	Subsitio de la cavidad oral comprometido por el tumor	Nominal (más de una)	Labio Mucosa bucal Encía Trígono retromolar Piso de la boca Lengua Paladar duro
Cirugías previas	Tipo de cirugía previa realizada antes del evento de interés (cirugía con colgajo microvascular en el INC)	Nominal (más de una)	Biopsia Incisional Biopsia escisional Resección con márgenes y cierre primario Resección con márgenes y colgajo local Resección con márgenes y colgajo microvascular NHD
Antecedentes de tratamiento con radioterapia	Si recibió radioterapia antes del evento de interés (cirugía con colgajo microvascular en el INC)	Categórica	Si No

Antecedentes de tratamiento con quimioterapia	Si recibió quimioterapia antes del evento de interés (cirugía con colgajo microvascular en el INC)	Categoría	Si No
<b>PERIOPERATORIAS</b>			
Antecedentes de cirugías previas (Nominal)	Tipo de cirugía realizada	Nominal (más de una)	Glosectomía Mandibulectomía marginal Mandibulectomía segmentaria Maxilectomía Resección de labio Resección de mucosa bucal Resección de piso de la boca Biopsia incisional Biopsia escisional Antecedentes de cirugías previas (Nominal) Biopsia incisional Biopsia escisional Resección con márgenes y cierre primario Resección con márgenes y colgajo local Resección con márgenes y colgajo microvascular NHD
Fecha de cirugía	Fecha de realización de la cirugía	Continua	Formato de fecha
Márgenes en cirugía	Distancia del tumor macroscópico al margen de resección dejada en cirugía	Continua	Milímetros
Biopsia por congelación	Si en la cirugía se realizó biopsia por congelación	Categoría	Si No
Positividad biopsia por congelación	Presencia de tumor en la biopsia por congelación	Categoría	Si No
Colgajo Libre	Tipo de colgajo libre empleado	Nominal (más de una)	Anterolateral Peroné Radial Cresta ilíaca Escapular Dorsal Ancho
Vaciamiento del cuello	Tipo de procedimiento quirúrgico para vaciamiento ganglionar	Categoría	Suprahomohioideo Radical modificado Radical estándar No se realizó
Bilateralidad del vaciamiento	Vaciamiento del cuello a ambos lados o solo uno	Categoría	Unilateral Bilateral

Tiempo operatorio	Duración del procedimiento quirúrgico	Continua	Minutos
Traqueostomía	Definir el momento de realización de la traqueostomía, si esta se realizó	Nominal	Preoperatoria Intraoperatoria Postoperatoria No se realizó NHD
Gastrostomía	Definir el momento de realización de la gastrostomía, si esta se realizó	Nominal	Preoperatoria Intraoperatoria Postoperatoria No se realizó NHD
<b>COMPLICACIONES</b>			
Presentó complicaciones	Definición de si el paciente presentó una complicación	Nominal dicotómica	Si No
Clasificación de Clavien-Dindo	Clasificación de la complicación perioperatoria	Ordinal	I II: Infección de sitio operatorio, Transfusiones, Nutrición parenteral IIIa: Drenaje de hematoma, Dehiscencia de la herida, Drenaje seroma, Terapia enterostomal para fístulas IIIb: Drenaje hematoma, Dehiscencia de la herida, Cierre de fístula, drenaje de absceso o desbridamiento por infección IIIc: Pérdida parcial del colgajo libre, pérdida completa del colgajo libre, Reintervención de anastomosis Arterial, Reintervención de anastomosis venosa IVa: Falla renal, cardíaca, pulmonar, cerebral, Hepática,

			Coagulación IVb: (más de una) Falla renal, cardíaca, pulmonar, hepática, coagulación V: Muerte
Comprehensive Complication Index	Puntaje basado en la clasificación de Clavien-Dindo	Ordinal	Rango 0 - 100
Número de Reintervenciones	Número de reintervenciones en salas de cirugía en la misma hospitalización	Continua	Numérica
Tipo de reintervención	Tipo de procedimiento realizado en la reintervención	Nominal (más de una)	Drenaje de hematoma Traqueostomía Nueva anastomosis microvascular Nuevo colgajo libre Drenaje de absceso Curetaje óseo
Estancia en UCI	Tiempo de estancia en unidad de cuidados intensivos	Continua	Días
Estancia hospitalaria	Tiempo de hospitalización postoperatoria	Continua	Días
Mortalidad perioperatoria	Muerte presentada en los primeros 30 días postoperatorios	Categórica	Si No
<b>HISTOLOGICAS POP</b>			
Márgenes positivos	Presencia de tumor en los márgenes	Categórica	Si No
Distancia de los márgenes	Distancia en milímetros del tumor hasta los bordes de resección	Ordinal	0-1,9 mm 2-5 mm >5 mm
Grado de diferenciación	Grado de diferenciación del tumor en la patología	Ordinal	Bien diferenciado Moderadamente diferenciado Pobremente diferenciado
Invasión Linfovascular	Invasión del tumor hacia los vasos sanguíneos y/o linfáticos	Categórica	Si No
Invasión perineural	Invasión del tumor hacia los nervios	Categórica	Si No
Estadio T	Estadio del tumor "T" según AJCC8	Ordinal	T1 T2 T3 T4a T4b
Ganglios linfáticos resecados	Número de ganglios linfáticos resecados en el vaciamiento	Continua	Numérica
Ganglios linfáticos positivos	Número de ganglios linfáticos comprometidos por tumor	Continua	Numérica

Tamaño del ganglio positivo	Tamaño del ganglio linfático comprometido por tumor	Continua	Milímetros
Extensión extracapsular	Extensión del tumor en los ganglios linfáticos hacia estructuras adyacentes	Categórica	Si No
Estadio N	Clasificación nodal linfática según AJCC8	Ordinal	Nx N0 N1 N2a N2b N2c N3a N3b
Estadio M	Estadio según el compromiso metastásico a distancia	Ordinal	Mx M0 M1
<b>ADYUVANCIA</b>			
Adyuvancia	Tipo de tratamiento postoperatorio recibido	Categórica	Ninguna Radioterapia Quimioterapia Quimio y radioterapia concomitante Inmunoterapia o terapia dirigida
Fecha de inicio de la adyuvancia	Fecha en la que se inició el tratamiento adyuvante	Continua	Formato de fecha
Radioterapia	Tipo de método par administración de radioterapia	Categórica	Conformacional IMRT VMAT
Radioterapia dosis	Dosis total de radioterapia en Gray	Continua	Gray
Quimioterapia	Tipo de agente quimioterapéutico recibido (solo si seleccionó quimioterapia en la casilla anterior)	Nominal (más de una)	Cisplatino Carboplatino Docetaxel 5-fluorulacilo Bleomicina Metrotexate Hidroxiurea
Inmunoterapia/ Terapia dirigida	Tipo de agente de inmunoterapia o terapia dirigida administrado	Nominal (más de una)	Pembrolizumab Nivolumab Ipilumab Cetuximab
<b>DESENLACE (EVENTO)</b>			
Fecha de último Contacto	Fecha de último registro en el SAP	Continua	Formato de fecha
Recaída	Recaída con presencia del tumor locorregional (en el sitio primario o los ganglios regionales) o a distancia	Nominal	No presentó Locorregional A distancia NHD
Fecha de recaída	Fecha de diagnóstico de la recaída	Continua	Formato de fecha

Período libre de enfermedad	Diferencia entre la fecha de diagnóstico de recaída y la fecha de cirugía	Continua	Meses
Estatus del paciente	Estado del paciente al final del periodo de estudio	Categoría	Vivo Fallecido
Fecha de muerte	Fecha de registro de la muerte (RUAF, ADRES, SAP) (Si en la anterior seleccionó "Fallecido")	Continua	Formato de fecha
Supervivencia global de la enfermedad	Diferencia entre la fecha de muerte y la fecha de cirugía	Continua	Meses
Muerte por la enfermedad	Muerte asociada directamente a su enfermedad oncológica	Categoría	Si No
Supervivencia específica de la enfermedad	Diferencia entre la fecha de muerte y la fecha de tratamiento por su enfermedad oncológica (si en la anterior seleccionaron "Si")	Continua	Meses

## 7. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se ajusta a la normatividad internacional (particularmente a la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-) y a los parámetros establecidos en el ámbito nacional por la **“Resolución 8430 de 1993”** y **“Resolución 2378 de 2008”** (expedida por el Ministerio de la Protección Social), esta última específica para investigaciones con medicamentos en seres humanos. El proyecto es de carácter observacional, sin intervenciones sobre los pacientes y su nivel de riesgo ético es bajo de acuerdo con la clasificación planteada en el Artículo 11 de la Resolución N° 008430 de 1993 (expedida por el Ministerio de Salud de Colombia). El proyecto NO requiere consentimiento informado.

## 8. POSIBLES RIESGOS Y DIFICULTADES EN EL DESARROLLO DEL ESTUDIO

Estudio de carácter retrospectivo analítico, sin intervención alguna a realizar sobre los pacientes, por lo que no presenta riesgos sobre la población a evaluar. No requiere consentimientos informados.

Se evidencian riesgos potenciales durante la ejecución del estudio: Riesgo de limitaciones para alcanzar el tamaño de muestra, para lo cual se plantearía la posibilidad de aumentar los años de búsqueda de pacientes que cumplan los criterios de inclusión, esa búsqueda se informaría al comité de ética con la intención de incluir años previos a los planteados en el protocolo.

Riesgo que el HR sea igual a 1 lo que no permita rechazar la hipótesis nula, esto es una posibilidad en todo tipo de estudio e indica que la hipótesis planteada de diferencia no podría ser comprobada.

## 9. RESULTADOS

### Análisis univariado

## VARIABLES CONTINUAS

Las estadísticas descriptivas de las variables cuantitativas fueron resumidas mediante medidas robustas, como la mediana y el rango intercuartílico, esto debido a que ninguna de las variables se ajustó a la distribución normal (**ver nota 1**). Para cada variable se ejecutó la prueba de Shapiro Wilk para evaluar la bondad de ajuste de las variables, y en ningún caso el valor-p de las variables superó el nivel de significancia del 5%, la tercera columna de la siguiente tabla hace referencia a dicho valor-p.

Variable	Mediana	RIQ	Valor-p para Shapiro-Wilk
Comprehensive Complication Index (CCI)	27.6	45	3.9e-6
Edad	63	21	2.0e-3
Duración de la cirugía	590	214.5	3.8e-4
Número de reintervenciones	0	1	4.5e-14
Estancia en UCI	7	4.5	3.4e-10
Estancia hospitalaria	19	13.5	1.5e-10

**Nota 1:** Para la prueba de Shapiro-Wilks, se define la hipótesis nula ( $H_0$ : Los datos provienen de la distribución normal) frente a la hipótesis alternativa ( $H_1$ : los datos no provienen de una distribución normal). Para cada una de las variables cuantitativas, se obtienen valores-p inferiores al nivel de significancia (5%). Indicador de que en ningún caso los datos provienen de la distribución normal, por lo tanto, estadísticas robustas como la mediana y el RIQ son apropiadas para resumir las variables.

## VARIABLES CATEGÓRICAS

### Edad

La edad se categoriza con el fin de facilitar el análisis de supervivencia de las secciones posteriores como se muestra a continuación:

Grupo_edad	Mediana	RIQ	Frecuencia	Porcentaje
22-64 años	53.5	20.5	47	54%
65-87 años	72	8.75	40	46%

### Charlson Comorbidity Index

Charlson Comorbidity Index	Mínimo	Máximo	Frecuencia	Porcentaje
1	0	6.7	23	26.4%
2	8.7	27.6	22	25.2%
3	30.8	48.5	20	22.9%

4	55	100	22	25.2%
---	----	-----	----	-------

### Sexo

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	41	47%
Femenino	46	53%

### ECOG

ECOG	Frecuencia	Porcentaje
0	44	51%
1	41	47%
2	2	2%

### ASA score

ASA_score	Frecuencia	Porcentaje
I	4	5%
II	33	38%
III	50	57%

### Cirugía terapéutica

Tipo de resección	Frecuencia	Porcentaje
Glosectomía subtotal	34	39%
Glosectomía total	24	28%
Mandibulectomía marginal	11	13%
Mandibulectomía segmentaria	25	29%
Maxilectomía	5	6%
Resección de labio	16	18%
Resección de mucosa bucal	17	20%
Resección parcial de orofaringe	41	47%
Resección del piso de la boca	53	61%

### Colgajo libre

Tipo de colgajo libre	Frecuencia	Porcentaje
Anterolateral de muslo	53	61%
Radial	16	18%
Peroné	18	21%
Músculo recto abdominal	5	6%

### Márgenes positivos

Márgenes_positivos	Frecuencia	Porcentaje
No	45	52%
Si	41	47%
NA	1	1%

### Invasión linfovascular

Invasión_linfovascular	Frecuencia	Porcentaje
NHD	5	6%
No	31	36%
Si	50	57%
NA	1	1%

### Clavien-Dindo

Clavien-Dindo	Frecuencia	Porcentaje
CD 0	21	24%
CD I	13	15%
CD II	10	11.5%
CD IIIA	10	11.5%
CD IIIB	11	12%
CD IIIC	13	15%
CD IVA	4	5%
CD IVB	5	6%

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
No	21	24%
Si	66	66%

Clavien-Dindo	Frecuencia	Porcentaje
CD I	37	56%
CD IIIA	17	26%
CD IIIB	25	38%
CD IIIC	16	24%
CD IVA	4	6%
CD IVB	5	8%

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
No	21	24%
Si	66	66%
<b>Clasificación de Clavien-Dindo</b>		
<b>CD I</b>	37	56%
<b>CD IIIA</b>	17	26%
<b>CD IIIB</b>	25	38%
<b>CD IIIC</b>	16	24%
<b>CD IVA</b>	4	6%
<b>CD IVB</b>	5	8%

Tipo de complicación	Frecuencia	Porcentaje
<b>Infección de sitio operatorio</b>	21	24%
<b>Transfusiones</b>	25	29%
<b>Requerimiento de Nutrición parenteral</b>	2	2%
<b>Sin anestesia general</b>		
<b>Drenaje de hematoma</b>	3	3%
<b>Dehiscencia de la herida</b>	7	8%
<b>Drenaje de seroma</b>	2	2%
<b>Terapia enterostomal para fístulas</b>	7	8%
<b>Con anestesia general</b>		
<b>Drenaje de hematoma</b>	9	10%
<b>Dehiscencia de la herida</b>	14	16%
<b>Cierre de fístula</b>	5	6%
<b>Drenaje de absceso</b>	0	0%
<b>Desbridamiento por infección</b>	7	8%
<b>Traqueostomía Postoperatoria</b>	6	7%
<b>Asociadas a la anastomosis microvascular</b>		
<b>Pérdida total del colgajo libre</b>	6	7%
<b>Pérdida parcial del colgajo libre</b>	7	8%
<b>Reintervención de anastomosis arterial</b>	8	9%
<b>Reintervención de anastomosis venosa</b>	11	13%

#### **Pérdida total del colgajo libre**

<b>Pérdida_total_colgajo_libre</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Si</b>	6	7%
<b>No</b>	81	93%

### Pérdida parcial del colgajo libre

Pérdida_parcial_colgajo_libre	Frecuencia	Porcentaje
Si	7	8%
No	80	92%

### Reintervención de anastomosis arterial

Reintervención_anastomosis_arterial	Frecuencia	Porcentaje
Si	8	9%
No	79	91%

### Reintervención de anastomosis venosa

Reintervención_anastomosis_venosa	Frecuencia	Porcentaje
Si	11	13%
No	76	87%

### Invasión perineural

Invasión_perineural	Frecuencia	Porcentaje
NHD	21	24%
No	19	22%
Si	46	53%
NA	1	1%

### Extensión extracapsular

Extensión_extracapsular	Frecuencia	Porcentaje
NHD	12	14%
No	9	10%
Si	29	33%
NA	37	43%

### Estadio TNM

Estadio_T	Frecuencia	Porcentaje
T2	5	6%
T3	24	28%
T4a	52	60%

<b>T4b</b>	4	5%
<b>Tx</b>	2	2%

<b>Estadio_N</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>N0</b>	35	40%
<b>N1</b>	9	10%
<b>N2a</b>	1	1%
<b>N2b</b>	10	11%
<b>N2c</b>	1	1%
<b>N3b</b>	29	33%
<b>Nx</b>	2	2%

<b>Estadio_M</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>M0</b>	86	99%
<b>Mx</b>	1	1%

#### **Adyuvancia**

<b>Adyuvancia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No</b>	23	26%
<b>Si</b>	64	74%

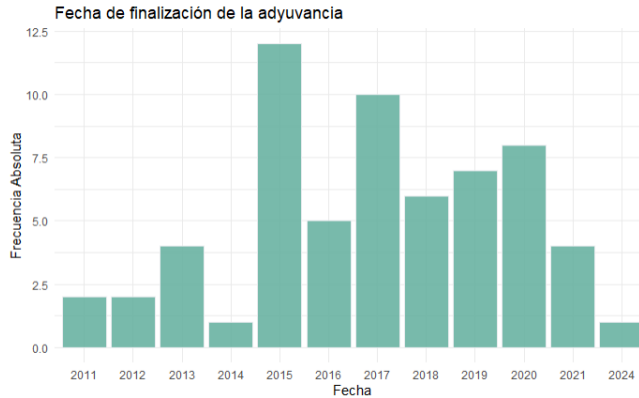
#### **Radioterapia**

<b>Radioterapia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No</b>	1	1%
<b>Si</b>	63	72%
<b>NA</b>	23	26%

#### **Quimioterapia**

<b>Quimioterapia</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>No</b>	26	30%
<b>Si</b>	38	44%
<b>NA</b>	23	26%

## Fecha de finalización de la adyuvancia



## Análisis descriptivo de la supervivencia

Desenlace	Mediana	RIQ	Valor-p para Shapiro-Wilk
Supervivencia global	17	61	1.4e-7
Supervivencia específica	17	61	1.4e-7
Período libre de recaída	7.5	8	2.5e-7

## Análisis descriptivo bivariado

En las siguientes tablas se resumen las medidas descriptivas de las variables sociodemográficas y clínicas en función de las complicaciones preoperatorias y de los dos tipos de categorías de Clavien-Dindo, para las variables cuantitativas se encontrará el valor de la mediana seguido por el valor de rango intercuatílico y en la última columna, el valor-p de la prueba t para muestra independientes (cuya hipótesis nula es contrastar la igualdad de medias en ambas submuestras) con un nivel de significancia del 5%, y entre paréntesis el respectivo intervalo de confianza al 95%. Posteriormente, para las variables categóricas se encontrarán resumidas por medio de frecuencias absolutas y entre paréntesis las relativas y, para la última columna, el valor de asociación de la V de Cramer y entre paréntesis el valor-p de la prueba chi-cuadrado bajo la hipótesis nula de que la asociación entre las variables es nula.

## Pacientes con y sin complicaciones preoperatorias

Variable	Sin complicaciones	Con complicaciones	Asociación (Valor-p)
<b>Conteo</b>			
<b>Duración de la cirugía</b>	660 ± 191	590 ± 91	0.60 (-114,150)
<b>Estancia en UCI</b>	7 ± 3.5	8 ± 7	0.14 (-6,1)
<b>Estancia hospitalaria</b>	20 ± 12	21 ± 28	0.79 (-19,9)

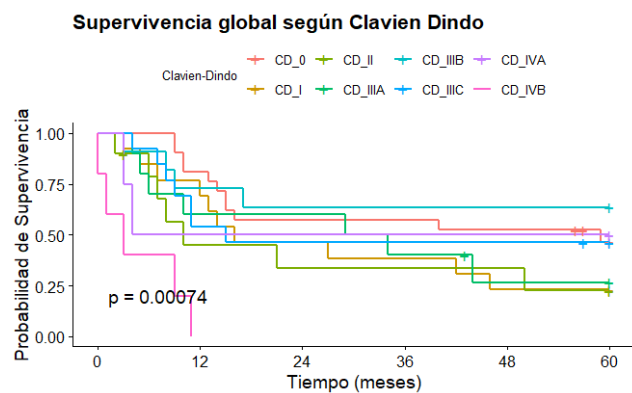
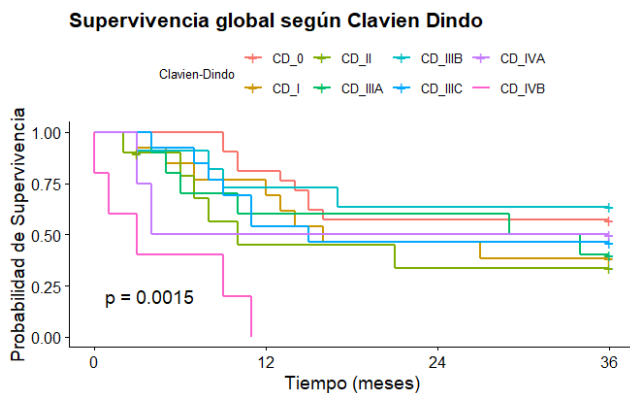
<b>Edad</b>				0.19 (0.11)
	<=64	15 (71.4)	32 (48.5)	
	>=65	6 (28.6)	34 (51.5)	
<b>Sexo</b>				0.04 (0.84)
	Hombre	9 (42.9)	32 (48.5)	
	Mujer	12 (57.1)	34 (51.5)	
<b>ECOG</b>				0.29 (0.02)
	0	12 (57.1)	32 (48.5)	
	1	7 (33.3)	34 (51.5)	
	2	2 (9.5)	0 (0)	
<b>ASA score</b>				0.30 (0.01)
	I	3 (14.3)	1 (1.5)	
	II	10 (47.6)	23 (34.8)	
	III	8 (38.1)	42 (63.6)	
<b>Número de subsitios</b>				0.11 (0.74)
	1	13 (61.9)	41 (62.1)	
	2	6 (28.6)	18 (27.3)	
	3	2 (9.5)	4 (6.1)	
	4	0 (0)	3 (4.5)	
<b>Estadio T</b>				0.37 (0.01)
	T2	2 (10)	3 (4.6)	
	T3	11 (55)	13 (20)	
	T4a	6 (30)	46 (70.8)	
	T4b	1 (5)	3 (4.6)	
<b>Estadio N</b>				0.21 (0.65)
	N0	11 (55)	24 (37.5)	
	N1	1 (5)	8 (12.5)	
	N2b	3 (15)	7 (10.9)	
	N2c	0 (0)	1 (1.6)	
	N3b	5 (25)	24 (37.5)	
<b>Estadio M</b>				0.06 (1)
	M0	21 (100)	65 (98.5)	
	Mx		1 (1.5)	
<b>Traqueostomía</b>				0.22 (0.35)
	1 (100)		0 (0)	
	Intraoperatoria	0 (0)	2 (3)	
	NHD	1 (4.8)	5 (7.6)	
	No se realizó	0 (0)	6 (9.1)	
	Postoperatoria	0 (0)	3 (4.5)	
	Preoperatoria	660 ± 191	590 ± 91	
<b>Charlson Comorbidity Index</b>				0.38 (0.02)
	0	8 (36.4)	8 (12.5)	
	1	4 (18.2)	9 (14.1)	
	2	4 (18.2)	23 (35.9)	
	3	4 (18.2)	15 (23.4)	

	4	2 (9.1)	9 (14.1)	
<b>Márgenes positivos</b>				0.14 (0.29)
	Si	13 (61.9)	32 (48.5)	
	No	7 (33.3)	34 (51.5)	
	NHD	1 (4.8)	0 (0)	
<b>Invasión perineural</b>				0.12 (0.53)
	Si	12 (57.1)	34 (51.5)	
	No	5 (23.8)	14 (21.2)	
	NHD	3 (14.3)	18 (27.3)	0.21 (0.33)
<b>Extensión extracapsular</b>				
	Si	5 (23.8)	24 (36.4)	
	No	3 (14.3)	6 (9.1)	
	NHD	1 (4.8)	11 (16.7)	
	Vacías	12 (57.1)	25 (37.9)	
<b>Subsitio de la cavidad oral</b>				
	Labio	2 (9.5)	11 (16.7)	0.08 (0.65)
	Mucosa bucal	1 (4.8)	7 (10.6)	0.08 (0.70)
	Encía	4 (19)	13 (19.7)	0.007 (1)
	Trígono retromolar	2 (9.5)	10 (15.2)	0.07 (0.77)
	Piso de la boca	6 (28.6)	19 (28.8)	0.002 (1)
	Lengua	16 (76.2)	38 (57.6)	0.16 (0.20)
	Paladar duro	0 (0)	3 (4.5)	0.10 (0.75)
<b>Cirugía terapéutica</b>				
	Glosectomía subtotal	12 (57.1)	22 (33.3)	0.20 (0.09)
	Glosectomía total	4 (19)	20 (30.3)	0.10 (0.46)
	Mandibulectomía marginal	1 (4.8)	10 (15.2)	0.13 (0.38)
	Mandibulectomía segmentaria	4 (19)	21 (31.8)	0.12 (0.39)
	Maxilectomía	0 (0)	5 (7.6)	0.13 (0.44)
	Resección de labio	4 (19)	4 (30.8)	0.12 (0.37)
	Resección de mucosa bucal	3 (14.3)	14 (21.2)	0.07 (0.70)
	Resección del piso de la boca	17 (81)	36 (54.5)	0.23 (0.05)
<b>Tipo de colgajo libre</b>				
	Anterolateral de muslo	11 (52.4)	42 (63.6)	0.09 (0.50)
	Radial	7 (33.3)	9 (13.6)	0.21 (0.08)
	Peroné	2 (9.5)	16 (24)	0.15 (0.25)
	De músculo recto abdominal	1 (4.7)	4 (6.1)	0.02 (1)
	Infeción de sitio operatorio	20 (30.3)	1 (4.8)	0.25 (0.03)
	Transfusiones	22 (33.3)	3 (14.3)	0.18 (0.16)

Requerimiento de Nutrición parenteral	2 ( 3 )	0 ( 0 )	0.08 ( 1 )
Drenaje de hematoma	3 ( 4.5 )	0 ( 0 )	0.10 ( 0.75 )
Dehiscencia de la herida	7 ( 10.6 )	0 ( 0 )	0.16 ( 0.27 )
Drenaje de seroma	2 ( 3 )	0 ( 0 )	0.08 ( 1 )
Terapia enterostomal para fístulas	7 ( 10.6 )	0 ( 0 )	0.16 ( 0.27 )
26.1.4			
Drenaje de hematoma	8 ( 12.1 )	1 ( 4.8 )	0.10 ( 0.58 )
Dehiscencia de la herida	13 ( 19.7 )	1 ( 4.8 )	0.17 ( 0.20 )
Cierre de fístula	5 ( 7.6 )	0 ( 0 )	0.13 ( 0.44 )
Drenaje de absceso	0 ( 0 )	0 ( 0 )	NA
Desbridamiento por infección	7 ( 10.6 )	0 ( 0 )	0.16 ( 0.27 )
Traqueostomía Postoperatoria	5 ( 7.6 )	1 ( 4.8 )	0.04 ( 1 )

## Curvas de Kaplan Meier

### Supervivencia global a 5 años y 3 años

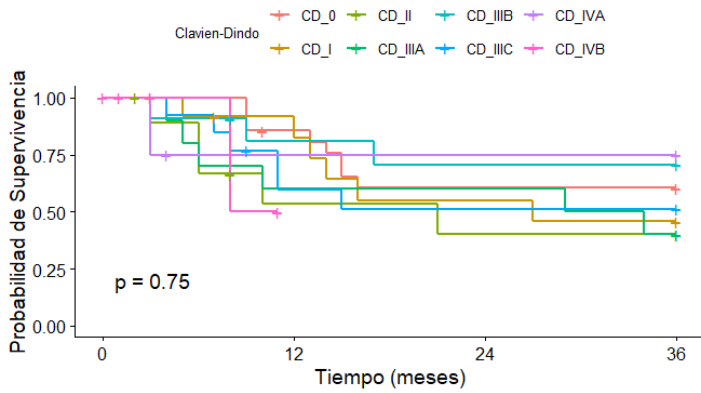


#### Mediana de supervivencia

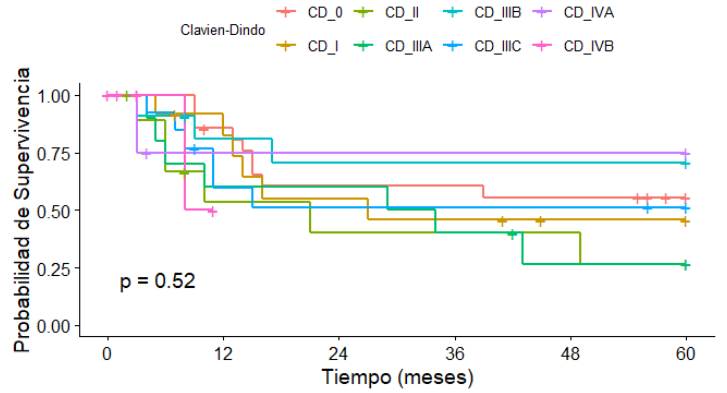
CD	3 años	5 años
CD_0	59	NA
CD_I	16	16
CD_II	10	10
CD_IIIA	31.5	31.5
CD_IIIB	NA	NA
CD_IIIC	15	15
CD_IVA	32	20
CD_IVB	3	3

# Supervivencia específica a 5 años y 3 años

Supervivencia específica para Clavien Dindo



Supervivencia específica para Clavien Dindo

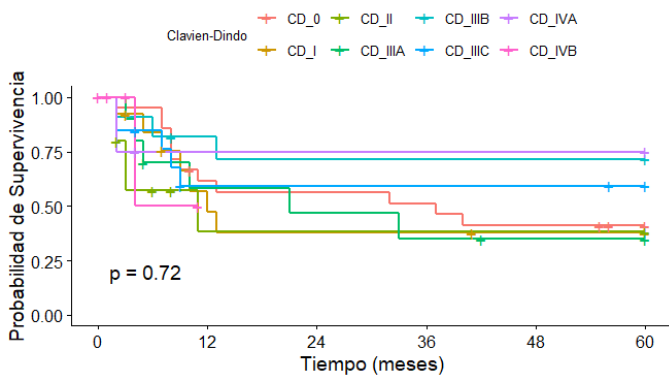


Mediana de supervivencia

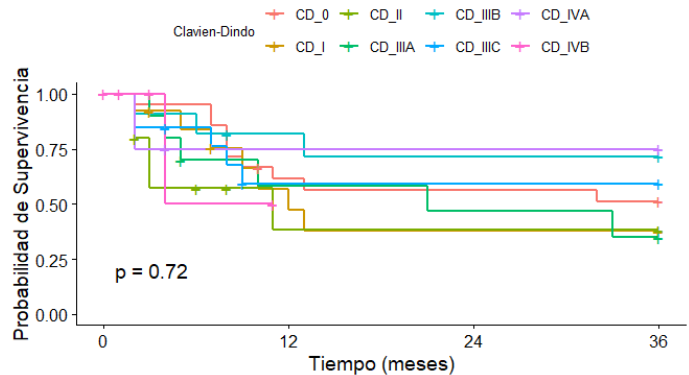
CD	3 años	5 años
CD_0	NA	NA
CD_I	27	27
CD_II	21	21
CD_III	31.5	31.5
CD_IVA	NA	NA
CD_IVB	9.5	9.5

# Período de recaída a 5 años y 3 años

Período de recaída para Clavien Dindo



Período de recaída para Clavien Dindo



Mediana de supervivencia

CD	3 años	5 años
CD_0	NA	37
CD_I	12	12

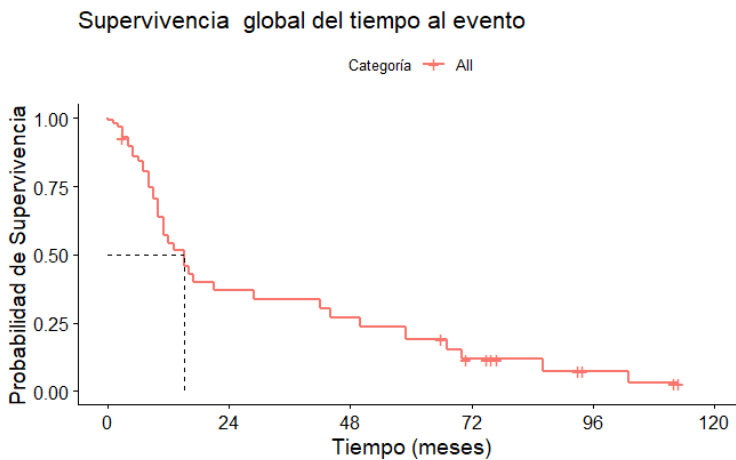
CD_II	11	11
CD_IIIA	21	21
CD_IIIB	NA	NA
CD_IIIC	NA	NA
CD_IVA	NA	NA
CD_IVB	7.5	7.5

## Supervivencia global - Regresión de cox con Clavien-Dindo

Se ajustando el modelo con las covariables:

Sexo, Edad, Márgenes positivos, Extensión extracapsular, Invasión perineural, ECOG, CD\_0, CD\_I, CD\_II, CD\_IIIA, CD\_IIIB, CD\_IIIC, CD\_IVA y CD\_IVB.

No se obtienen valores altos de multicolinealidad entre las variables mencionadas, además, cumplen con el supuesto de proporcionalidad de riesgos con valores-p > 5%. En este caso, se obtienen los siguientes resultados.



Mediana de supervivencia en 15 meses.

### Hazard ratios

variable	Referencia	HZ	IC 95% lower	IC 95% upper
Sexo	Mujer	1.05879	0.44972	2.493
Edad	>=65	0.50249	0.20178	1.251
Margenes_positivos	Si	2.16763	0.98802	4.756
Extension_extracapsular	Si	2.56716	0.97699	6.746
Invasion_perineural	Si	0.90601	0.35097	2.339
ECOG	1	1.31472	0.60291	2.867

CD_0	Checked	0.22026	0.03554	1.365
CD_I	Checked	1.39881	0.3815	5.129
CD_II	Checked	1.49728	0.67996	3.297
CD_IIIA	Checked	0.4712	0.1873	1.185
CD_IIIB	Checked	0.7325	0.20895	2.568
CD_IIIC	Checked	1.52866	0.48013	4.867
CD_IVA	Checked	0.68342	0.10833	4.312
CD_IVB	Checked	13.10942	1.99578	86.11

## Variables demográficas

### 1. Sexo: Mujer (ref: Hombre)

- HR = 1.06 (IC: 0.45–2.49, p = 0.895).
- Las mujeres tienen un riesgo 6% mayor que los hombres, pero este efecto no es significativo.

### 2. Edad ≥ 65 años (ref: < 65 años)

- HR = 0.50 (IC: 0.20–1.25, p = 0.139).
- Los pacientes de 65 años o más tienen un riesgo aproximadamente 50% menor, aunque no significativo.

## Características clínicas

### 3. Márgenes positivos (ref: No)

- HR = 2.17 (IC: 0.99–4.76, p = 0.054).
- Tener márgenes positivos duplica el riesgo, con un límite cercano a la significancia estadística.

### 4. Extensión extracapsular (ref: No)

- HR = 2.57 (IC: 0.98–6.75, p = 0.056).
- La extensión extracapsular aumenta el riesgo 2.57 veces, con significancia marginal.

### 5. Invasión perineural (ref: No)

- HR = 0.91 (IC: 0.35–2.34, p = 0.838).
- La invasión perineural parece no asociarse significativamente con el riesgo.

### 6. ECOG 1 (ref: ECOG 0)

- HR = 1.31 (IC: 0.60–2.87, p = 0.492).
- Un ECOG de 1 indica un aumento del 31% en el riesgo, pero no es estadísticamente significativo.

## Clasificación CD (Checked vs. Unchecked)

### 7. CD 0: Checked (ref: Unchecked)

- HR = 0.22 (IC: 0.04–1.37, p = 0.104).
- Tener CD 0 "Checked" reduce el riesgo en un 78%, aunque este resultado no es significativo.

### 8. CD I: Checked (ref: Unchecked)

- HR = 1.40 (IC: 0.38–5.13, p = 0.613).
- Los pacientes en CD I "Checked" tienen un riesgo 40% mayor, sin significancia.

### 9. CD II: Checked (ref: Unchecked)

- HR = 1.50 (IC: 0.68–3.30, p = 0.316).
- En CD II "Checked", el riesgo aumenta en un 50%, pero no es significativo.

### 10. CD IIIA: Checked (ref: Unchecked)

- HR = 0.47 (IC: 0.19–1.19, p = 0.110).

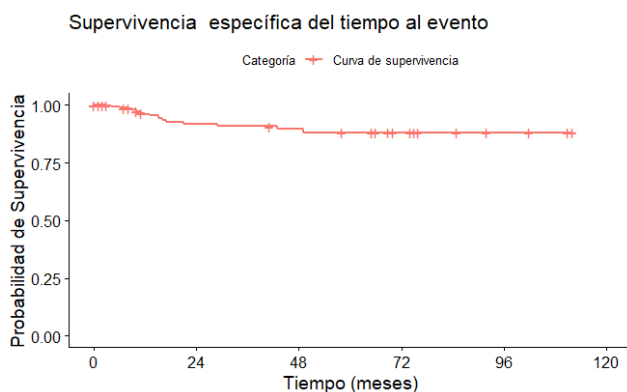
- Esta categoría parece reducir el riesgo en un 53%, sin significancia estadística.
- 11. **CD IIIB: Checked (ref: Unchecked)**
  - HR = 0.73 (IC: 0.21–2.57, p = 0.627).
  - Para CD IIIB "Checked", el riesgo es un 27% menor, pero no significativo.
- 12. **CD IIIC: Checked (ref: Unchecked)**
  - HR = 1.53 (IC: 0.48–4.87, p = 0.473).
  - Esta categoría muestra un aumento del 53% en el riesgo, sin significancia.
- 13. **CD IVA: Checked (ref: Unchecked)**
  - HR = 0.68 (IC: 0.11–4.31, p = 0.685).
  - Los pacientes en esta categoría tienen un riesgo 32% menor, aunque no es estadísticamente significativo.
- 14. **CD IVB: Checked (ref: Unchecked)**
  - **HR = 13.11** (IC: 2.00–86.11, p = 0.007).
  - Tener CD IVB "Checked" está asociado con un aumento significativo del riesgo de más de 13 veces en comparación con "Unchecked".

## Supervivencia específica - Regresión de cox con Clavien-Dindo

Se ajusta el modelo con las covariables:

Sexo, Edad, Márgenes positivos, Extensión extracapsular, Invasión perineural, ECOG, CD\_0, CD\_I, CD\_II, CD\_IIIA, CD\_IIIB, CD\_IIIC, CD\_IVA y CD\_IVB.

No se obtienen valores altos de multicolinealidad entre las variables mencionadas, además, cumplen con el supuesto de proporcionalidad de riesgos con valores-p > 5%. En este caso, se obtienen los siguientes resultados.



No se alcanza la mediana de supervivencia.

Supervivencia a 3 y 5 años.

time	n.event	survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
36	23	0.908	0.101	0.731	1
50	25	0.881	0.129	0.661	1

#### Hazard ratios

Variable	Referencia	HZ	IC 95% lower	IC 95% upper
Sexo	Mujer	2.188	0.55752	8.5851
Edad	>=65	0.4663	0.14633	1.4862
Margenes_positivos	Si	2.742	1.02358	7.3433
Extension_extracapsular	Si	5.476	1.26578	23.6885
Invasion_perineural	Si	0.2437	0.06028	0.9856
ECOG	1	1.162	0.39492	3.4209
CD_0	Checked	0.8524	0.06273	11.582
CD_I	Checked	4.478	0.63401	31.6222
CD_II	Checked	2.669	0.94156	7.563
CD_IIIA	Checked	0.369	0.11554	1.1787
CD_IIIB	Checked	1.396	0.28265	6.892
CD_IIIC	Checked	2.063	0.5568	7.6431
CD_IVA	Checked	0.194	0.01442	2.6094
CD_IVB	Checked	5.818E-08	0	Inf

#### 1. Sexo (Mujer como referencia): HZ = 2.188 (IC: 0.55752–8.5851)

- Los hombres tienen un riesgo de 2.19 veces el riesgo de las mujeres, pero el intervalo de confianza incluye el 1 (0.56–8.59), indicando que este resultado **no es estadísticamente significativo**.

#### 2. Edad (≥65 como referencia): HZ = 0.4663 (IC: 0.14633–1.4862)

- Los pacientes menores de 65 años tienen un 53.4% menos de riesgo comparado con los de 65 años o más. Sin embargo, el intervalo de confianza incluye el 1 (0.15–1.49), por lo que el resultado **no es significativo**.

#### 3. Márgenes positivos (Sí como referencia): HZ = 2.742 (IC: 1.02358–7.3433)

- Los pacientes con márgenes negativos tienen un 2.74 veces mayor riesgo en comparación con aquellos con márgenes positivos. El intervalo de confianza no incluye el 1 (1.02–7.34), indicando que el resultado **es estadísticamente significativo**.

#### 4. Extensión extracapsular (Sí como referencia): HZ = 5.476 (IC: 1.26578–23.6885)

- Los pacientes sin extensión extracapsular tienen 5.48 veces más riesgo en comparación con los que tienen extensión extracapsular. Este resultado es **estadísticamente significativo** ya que el intervalo de confianza no incluye el 1 (1.27–23.69).

#### 5. Invasión perineural (Sí como referencia): HZ = 0.2437 (IC: 0.06028–0.9856)

- Los pacientes sin invasión perineural tienen un 75.63% menos de riesgo comparado con los que tienen invasión perineural. El intervalo de confianza no incluye el 1 (0.06–0.99), lo que hace este resultado **estadísticamente significativo**.

#### 6. ECOG (1 como referencia): HZ = 1.162 (IC: 0.39492–3.4209)

- Los pacientes con ECOG diferente a 1 tienen un 16.2% más de riesgo en comparación con aquellos con ECOG 1. El intervalo de confianza incluye el 1 (0.39–3.42), indicando que este resultado **no es significativo**.

#### 7. Clasificación Clavien-Dindo (CD)

- **CD\_0 (Checked como referencia): HZ = 0.8524 (IC: 0.06273–11.582)**
  - No hay diferencias estadísticamente significativas (IC incluye el 1).
- **CD\_I (Checked como referencia): HZ = 4.478 (IC: 0.63401–31.6222)**
  - Los pacientes con complicaciones CD\_I tienen un riesgo 4.48 veces mayor, pero el IC incluye el 1 (0.63–31.62), por lo que el resultado **no es significativo**.
- **CD\_II (Checked como referencia): HZ = 2.669 (IC: 0.94156–7.563)**
  - Los pacientes con complicaciones CD\_II tienen 2.67 veces mayor riesgo, pero el intervalo de confianza incluye el 1 (0.94–7.56), por lo que el resultado **no es significativo**.
- **CD\_IIIA (Checked como referencia): HZ = 0.369 (IC: 0.11554–1.1787)**
  - Los pacientes con CD\_IIIA tienen un 63.1% menos de riesgo, pero el IC incluye el 1 (0.12–1.18), lo que hace que el resultado **no sea significativo**.
- **CD\_IIIB (Checked como referencia): HZ = 1.396 (IC: 0.28265–6.892)**
  - El riesgo es 1.4 veces mayor, pero el IC incluye el 1 (0.28–6.89), por lo que el resultado **no es significativo**.
- **CD\_IIIC (Checked como referencia): HZ = 2.063 (IC: 0.5568–7.6431)**
  - Los pacientes con CD\_IIIC tienen un riesgo 2.06 veces mayor, pero el IC incluye el 1 (0.56–7.64), por lo que el resultado **no es significativo**.
- **CD\_IVA (Checked como referencia): HZ = 0.194 (IC: 0.01442–2.6094)**
  - Los pacientes con CD\_IVA tienen un 80.6% menos de riesgo, pero el intervalo incluye el 1 (0.01–2.61), por lo que **no es significativo**.
- **CD\_IVB (Checked como referencia): HZ = 5.818E-08 (IC: 0–Inf)**
  - Este valor es problemático, probablemente debido a separación completa o falta de eventos suficientes en esta categoría. El resultado **no puede ser interpretado confiablemente**. (Es acá donde el modelo presenta fallos en las estimaciones y debido a esto se genera un modelo con menos variables pero mejor adecuación).

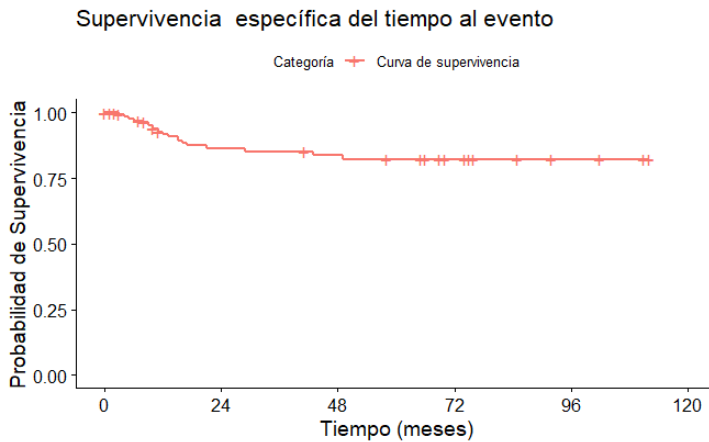
El modelo de regresión de Cox arrojó un hazard ratio para CD\_IVB cercano a cero. Esto indica un riesgo extremadamente bajo en la categoría "Unchecked" de CD\_IVB en comparación con quienes están en "Checked" (es decir, el riesgo es aproximadamente  $1.7e7$  veces mayor para los individuos con estadio IVB que para quienes no lo tienen). No obstante, estos resultados reflejan limitaciones metodológicas debido a la escasez de eventos en esta categoría, por lo que deben interpretarse con cautela y considerarse como exploratorios más que definitivos. Es importante destacar que este procedimiento permitió obtener un modelo más confiable para analizar los efectos de otras variables.

## Supervivencia específica - Regresión de cox con Clavien-Dindo

Se ajusta el modelo con todas las 14 variables, y tras realizar un ajuste más adecuado mediante la metodología stepwise se obtiene la significancia de las variables:

Márgenes positivos + Extensión extracapsular + CD\_I

No se obtienen valores altos de multicolinealidad entre las variables mencionadas, además, cumplen con el supuesto de proporcionalidad de riesgos con valores-p > 5%. En este caso, se obtienen los siguientes resultados.



No se alcanza la mediana de la supervivencia.

Supervivencia a 3 y 5 años.

time	n.event	Survival	std.err	lower 95% CI	upper 95% CI
36	23	0.853	0.0821	0.706	1
60	25	0.823	0.094	0.657	1

Hazard ratios

Variable	Referencia	HZ	IC 95% lower	IC 95% upper
Margenes_positivos	Si	2.5059	0.9993	6.284
Extension_extracapsular	Si	2.1993	0.9045	5.348
CD_I	Checked	2.5651	0.8249	7.976

### 1. Márgenes positivos (Sí como referencia):

- **Hazard Ratio (exp(coef)):** 2.506. Los pacientes con márgenes positivos tienen aproximadamente 2.5 veces más riesgo que aquellos con márgenes negativos. el intervalo incluye valores que indican un posible efecto significativo.

### Extensión extracapsular (Sí como referencia):

- **Hazard Ratio (exp(coef)):** 2.199. Los pacientes con extensión extracapsular tienen aproximadamente 2.2 veces más riesgo que aquellos sin ella. El intervalo de confianza indica que este resultado **no es estadísticamente significativo**.

### 3. Clavien-Dindo I (Checked como referencia):

- **Hazard Ratio (exp(coef)):** 2.565. Los pacientes con CD I tienen aproximadamente 2.57 veces más riesgo que aquellos en la categoría de referencia. El intervalo de confianza indica que este resultado **no es estadísticamente significativo**. la evidencia no es lo suficientemente fuerte para concluir que CD I está significativamente asociado al riesgo.

## 10. CONCLUSIONES

- Los pacientes con un peor índice de funcionalidad ECOG, una escala de riesgo anestésico (ASA score) alta, mayor estado tumoral (T4) y mayor índice de comorbilidades (Charlson), tienen una mayor asociación con complicaciones perioperatorias.
- La presencia de márgenes positivos, invasión extracapsular y un estadio Clavien-Dindo IV-B fueron factores de riesgo independientes para peor supervivencia global

## 11. REFERENCIAS

1. Sung, H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71: 209- 249
2. Instituto Nacional de Cancerología (INC). Anuario estadístico 2021. Bogotá, D. C.: INC; 2022
3. Ordóñez D, et al. Cáncer oral en Santiago de Cali, Colombia: análisis poblacional de la tendencia de incidencia y mortalidad. *Salud Publica Mex* 2014;56:465-472
4. Patiño JC, et al. Recurrencia del carcinoma escamocelular de cavidad oral en pacientes del Centro Javeriano de Oncología, Bogotá Colombia, en el periodo 2000-2012. *Univ Odontol.* 2014 Jul-Dic; 33(71)
5. Posada-López A, et al. Survival rate of oral squamous cell carcinoma patients treated for the first time in cancer centers between 2000 and 2011, Medellín-Colombia. *Rev Fac Odontol Univ Antioq.* 2016; 27(2): 245-261
6. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC cancer staging manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017. Chapter 7: Cancer of the oral cavity
7. Alzahrani R, et al. Locally Advanced Oral Cavity Cancers: What Is The Optimal Care?. *Cancer Control.* 2020;27:1-11
8. Shah JP. Surgical approaches to the oral cavity primary and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2007;69(2 Suppl):S15-8
9. Cilento BW, Izzard M, Weymuller EA, et al: Comparison of approaches for oral cavity cancer resection: Lip-split versus visor flap. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137:428-432, 2007
10. Chinn SB, Myers JN. Oral Cavity Carcinoma: Current Management, Controversies, and Future Directions. *J Clin Oncol.* 2015 Oct 10;33(29):3269-76. doi: 10.1200/JCO.2015.61.2929. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26351335; PMCID: PMC5320919.
11. Shah JP, Gil Z. Current concepts in management of oral cancer--surgery. *Oral Oncol.* 2009 Apr-May;45(4-5):394-401
12. Gabrysz-Forget F, Tabet P, Rahal A, Bissada E, Christopoulos A, Ayad T. Free versus pedicled flaps for reconstruction of head and neck cancer defects: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Mar 14;48(1):13
13. Li D, et al. Comprehensive complication index: A new reporting standard for postoperative complications of free-flap reconstruction in head and neck cancer patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2023 Jan;135(1):33-41
14. Iyer NG, et al. Randomized trial comparing surgery and adjuvant radiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy in patients with advanced, non-metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 10-year update and subset analysis. *Cancer.* 2015;121(10):1599-1607
15. Gore SM, et al. Concurrent chemoradiotherapy compared with surgery and adjuvant radiotherapy for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2015;37(4): 518– 523
16. Spiotto MT, et al. Differences in survival with surgery and postoperative radiotherapy compared with definitive chemoradiotherapy for oral cavity cancer. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2017;143(7):691
17. Liao, CT., Wen, YW., Lee, SR. et al. Clinical Outcomes of Taiwanese Patients with Resected Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma Who Underwent Reconstruction with Free Versus Local Flaps. *Ann Surg Oncol.* 2022;29:1130–1140
18. Ch'ng S, Choi V, Elliott M, Clark JR. Relationship between postoperative complications and survival after free flap reconstruction for oral cavity squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2014 Jan;36(1):55-9
19. Hsieh F.Y, Lavori P.W. Sample-Size Calculations for the Cox Proportional Hazards Regression Model with Nonbinary Covariates. *Controlled Clinical Trials.* 2000;21:552-560.
20. Schoenfeld DA. Sample-Size Formula for the Proportional-Hazards Regression Model. *Biometrics.* 1983;39:499-503.

21. Jan WL, Chen HC, Chang CC, et al. Modified Clavien-Dindo Classification and Outcome Prediction in Free Flap Reconstruction among Patients with Head and Neck Cancer. *J Clin Med*. 2020 Nov 22;9(11):3770
22. Latouche A., Porcher R. and Chevret S. Sample size formula for proportional hazards modelling of competing risks. *Statistics in Medicine*. 2004;23:3263-3274.