





Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESIS DOCTORAL

CIRUGIA DE LIBERACION DEL TRISMUS Y RECONSTRUCCION MICROQUIRURGICA TRAS EL TRATAMIENTO DEL CANCER ORAL Y OROFARINGE

Tesis doctoral presentada para obtener el título de Doctora en Medicina y
Cirugía por la Universidad Autónoma de Barcelona

Alba de Pablo García-Cuenca

DIRECTORES: Dr. Manuel Armengol Carrasco
Dra M^a Socorro Bescós Atín

TUTOR: Dr Manuel Armengol Carrasco

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

BARCELONA, 2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar deseo expresar mi agradecimiento a los directores de esta tesis, el Dr. Manuel Armengol Carrasco y la Dra. Coro Bescós Atín por la supervisión, el apoyo y la orientación brindadas para el desarrollo de este trabajo.

Quería hacer una mención especial al Dr. Chung-Kan Tsao, cirujano plástico del Hospital Chang Gung Memorial Hospital en Taiwán, como colaborador especial en este proyecto. Su conocimiento, experiencia, orientación y apoyo han sido fundamentales para poder realizar esta tesis. Su dedicación y motivación en su trabajo, con sus pacientes y sus alumnos son una fuente de inspiración para mí.

También agradecer a todo el departamento de cirugía plástica del Chang Gung Memorial Hospital por ofrecerme la oportunidad de poder realizar este proyecto, fruto de su experiencia y constancia tras muchos años de trabajo y aportación al campo de la reconstrucción microquirúrgica. Mi más sincero agradecimiento al Profesor Fu-Chan Wei, director del programa de Fellowship clínico en microcirugía en Chang Gung, ya que sin su apoyo no hubiese podido disfrutar de ese año de formación que tanto me ha marcado profesional como personalmente.

Finalmente, pero no menos importantes, quería agradecer a mi familia por su apoyo emocional constante durante mi viaje profesional. Gracias a mis madre y mi padre, Manuela y Javier, por enseñarme que con pasión, constancia y confianza en uno mismo nada es inalcanzable. A mi hermano Amadís por su paciencia. Gracias a mi marido y compañero Guillem por ser el hombro en el que siempre me apoyo y ser mi sitio seguro, y a mi pequeño Oliver, por enseñarme lo que es el amor incondicional.

RESUMEN

INTRODUCCION: El trismus es una secuela con una incidencia considerable tras el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, repercutiendo sustancialmente en la calidad de vida de estos pacientes. Existe evidencia sobre su profilaxis y tratamiento principalmente mediante la rehabilitación, pero en muchos casos en estos pacientes no se consigue un tratamiento adecuado mediante técnicas conservadoras. Actualmente hay muy pocos estudios que exploren los resultados de la alternativa quirúrgica para tratar el trismus tras el tratamiento del cáncer oral y orofarínge.

OBJETIVOS: Determinar los resultados de la cirugía de liberación de trismus y reconstrucción microquirúrgica tras el tratamiento del cáncer oral y orofarínge. Establecer los resultados inmediatos tras la cirugía y a largo plazo.

MATERIAL Y METODOS: Estudio clínico retrospectivo de 40 pacientes con trismus en los que se realizó cirugía del trismus y reconstrucción microvascular. Se midió la distancia interincisal preoperatoria, intraoperatoria y de seguimiento. Calculamos la ganancia interincisal intraoperatoria y a largo plazo, así como la pérdida postoperatoria. Se realizó un análisis de los resultados a largo plazo con las variables preoperatorias e intraoperatorias.

RESULTADOS: La liberación quirúrgica consiguió de forma inmediata aumentar la distancia interincisal 29,25mm. El 66,2% de esta distancia interincisal se perdió a causa de recidiva del trismus, siendo la ganancia interincisal a largo plazo de 9,90mm. La distancia interincisal de seguimiento media fue de 18,48mm. Las variables preoperatorias que presentaron peores resultados de forma significativa fueron pacientes con tumores avanzados, cirugía de maxilectomías previas o resecciones de piel y radioterapia previa. No existieron diferencias significativas en el resultado a largo plazo en función del tipo de liberación ni reconstrucción, a excepción de la reconstrucción con el colgajo sural que presentó peores resultados. Los pacientes con trismus ≤ 10 mm podrían presentar más margen de beneficio con esta cirugía.

CONCLUSIONES: Los resultados de esta cirugía para la corrección del trismus causado por el tratamiento del cáncer oral y orofarínge son moderados a largo plazo, presentando el trismus una alta tasa de recidiva a pesar de una cirugía agresiva. Los pacientes deben ser adecuadamente informados y seleccionados con cuidado.

RESUM

INTRODUCCIO: El trismus és una seqüela amb una incidència considerable després del tractament del càncer de cap i coll, repercutint substancialment en la qualitat de vida d'aquests pacients. Existeix evidència sobre la seva profilaxi i tractament principalment mitjançant la rehabilitació, però en molts casos en aquests pacients no s'aconsegueix un tractament adequat mitjançant tècniques conservadores. Actualment hi ha molt pocs estudis que explorin els resultats de l'alternativa quirúrgica per tractar el trismus després del tractament del càncer oral i orofaringe.

OBJECTIUS: Determinar els resultats de la cirurgia d'alliberament del trismus i reconstrucció microquirúrgica després del tractament del càncer oral y orofaringe. Establir els resultats immediats després de la cirurgia i a llarg termini.

MATERIAL I METODES: Estudi clínic retrospectiu de 40 pacients amb trismus en els quals es va realitzar cirurgia del trismus i reconstrucció microvascular. Es va mesurar la distància interincisal preoperatòria, intraoperatòria i de seguiment. Vam calcular el guany interincisal intraoperatori i a llarg termini, així com la pèrdua postoperatòria. Es va realitzar una anàlisi dels resultats a llarg termini amb les variables preoperatòries i intraoperatòries.

RESULTATS: L'alliberament quirúrgic va aconseguir de manera immediata augmentar la distància interincisal 29,25mm. El 66,2% d'aquesta distància interincisal es va perdre a causa de recidiva del trismus, sent el guany interincisal a llarg termini de 9,90mm. La distància interincisal de seguiment mitjana va ser de 18,48mm. Les variables preoperatòries que van presentar pitjors resultats de manera significativa van ser els pacients amb tumors avançats, cirurgia de maxilectomies prèvies o reseccions de pell i radioteràpia prèvia. No van existir diferències significatives en el resultat a llarg termini en funció de la mena d'alliberament ni reconstrucció, a excepció de la reconstrucció amb el penjoll sural que va presentar pitjors resultats. Els pacients amb trismus ≤ 10 mm podrien presentar més marge de benefici amb aquesta cirurgia.

CONCLUSIONS: Els resultats d'aquesta cirurgia per la correcció del trismus causat pel tractament del càncer oral i orofaringe són moderats a llarg termini, presentant el trismus una alta taxa de recidiva malgrat una cirurgia agressiva. Els pacients han de ser adequadament informats i seleccionats amb cura.

SUMMARY

INTRODUCTION: Trismus is a sequela with considerable incidence after the treatment of head and neck cancer, having a direct repercussion on the patient's quality of life. There is evidence on its prophylaxis and treatment mainly with rehabilitation, but in many cases these patients will not achieve an adequate outcome with conservative management. Up to date there are very few studies that explore the results of a surgical treatment to treat patients with trismus after oral or oropharyngeal cancer.

OBJECTIVES: Determine the results of trismus surgical release and free flap reconstruction after oral and oropharyngeal cancer. Establish the results immediately after surgery and determine the long-term results.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective clinical study was conducted including 40 patients with trismus after surgical release and microsurgical reconstruction. The preoperative, intraoperative and follow up interincisal distances were measured. The intraoperative and long-term interincisal gain was calculated, as well as the postoperative interincisal loss. An analysis of the long-term results with the preoperative and intraoperative variables was performed.

RESULTS: Surgical release immediately increased the interincisal distance by 29,25mm. Sixty-six percent of this gain was lost in follow up due to trismus recurrence, giving a long-term interincisal gain of 9,90mm. The mean follow up interincisal distance was 18,48mm. The preoperative variables that presented significantly worse results were patients with high stage tumors, previous maxillectomies or skin resections and previous radiotherapy. There were no significant differences in the results depending on the type of release or reconstruction performed, with the exception of the reconstruction with the sural flap which presented worse results. Patients with trismus of ≤ 10 mm could have more room for improvement after this surgery.

CONCLUSIONS: The results of this surgery for the correction of trismus caused by the treatment of oral and oropharyngeal cancer are moderate in the long term. Trismus has a high recurrence after the surgery in spite of aggressive treatment. Patients should be adequately counselled and carefully selected.

INDICE

LISTA DE TABLAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
ABREVIACIONES	13
1.0 INTRODUCCION	14
1.1 Definición de trismus.....	16
1.2 Incidencia tras el tratamiento de cáncer oral.....	17
1.3 Factores de riesgo.....	17
1.4 Trismus y calidad de vida.....	19
1.5 Prevención del trismus.....	20
1.5.1 Tipo y dosis de radioterapia.....	20
1.5.2 Tipo de reconstrucción.....	21
1.5.3 Rehabilitación.....	22
1.6 Tratamiento del trismus.....	25
1.6.1 Rehabilitación.....	25
1.6.2 Otros métodos conservadores.....	26
1.6.3 Cirugía del trismus.....	27
2.0 JUSTIFICACION	32
3.0 HIPOTESIS	35
4.0 OBJETIVOS	38
5.0 MATERIAL Y METODOS	41
5.1 Diseño del Estudio.....	43
5.2 Pacientes incluidos en el estudio.....	43
5.3 Procedimiento clínico.....	45
5.3.1 Evaluación preoperatoria.....	45
5.3.2 Cirugía de liberación del trismus.....	45
5.3.3 Cirugía de reconstrucción del trismus.....	50
5.3.4 Manejo postoperatorio.....	56

5.4 Evaluación clínica.....	57
5.4.1 Valoración inmediata intraoperatoria.....	58
5.4.2 Valoración a largo plazo	58
5.4.3 Valoración de la técnica quirúrgica.....	59
5.4.4 Identificación de factores pronósticos.....	59
5.5 Análisis estadístico.....	60
6.0 RESULTADOS.....	61
7.0 DISCUSION.....	71
7.1 Justificación del tipo de cirugía respecto a otros tratamientos...73	73
7.2 Resultados de la cirugía tras el tratamiento del cáncer oral y orofaringe.....	77
7.3 Técnica de liberación de trismus y resultados inmediatos intraoperatorios.....	79
7.4 Técnica de reconstrucción.....	80
7.4.1 Elección del colgajo.....	80
7.4.2 Elección de los vasos para anastomosis.....	82
7.5 Resultados de la cirugía a largo plazo.....	84
7.6 Factores pronósticos de resultado.....	87
7.6.1 Estadío tumoral inicial	87
7.6.2 Resecciones tumorales previas.....	87
7.6.3 Tratamiento previo con radioterapia.....	89
7.6.4 Distancia interincisal preoperatoria o severidad del trismus.....	90
7.6.5 Consumo de nuez de betel.....	90
7.6.6 Localización del tumor inicial.....	91
7.6.7 Tipo de liberación quirúrgica del trismus.....	91
7.6.8 Tipo de colgajo empleado tras la liberación del trismus.....	92
7.6.9 Complicaciones postoperatorias.....	94

7.7 Morbilidad de la cirugía.....	94
7.8 Perspectiva de la cirugía desde el punto de vista oncológico.....	97
7.9 Limitaciones del estudio.....	99
7.10 Futuras líneas de investigación clínica.....	100
7.11 Comentario final.....	101
8.0 CONCLUSIONES.....	103
BIBLIOGRAFIA.....	107
ANEXOS.....	122
ANEXO 1 Certificado de aprobación del comité de ética.....	124
ANEXO 2 Certificado autorización uso de datos de Chang Gung Memorial Hospital.....	125

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas de los tumores.....	64
Tabla 2. Tipo de liberación y reconstrucción.....	65
Tabla 3. Vasos empleados en la anastomosis microvascular.....	66
Tabla 4. Distancias interincisales previas al tratamiento y tras el tratamiento a corto y largo plazo.....	67
Tabla 5. Análisis de resultados a largo plazo con las variables preoperatorias.....	68
Tabla 6. Análisis de resultados a largo plazo con las variables operatorias de la cirugía de liberación y reconstrucción del trismus.....	69
Tabla 7 Estudios de liberación y reconstrucción de trismus tras el cáncer de cabeza y cuello.....	78

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Posición de línea de incisión.....	46
Figura 2. Miotomías de masetero y pterigoideo medial.....	47
Figura 3. Coronoidotomía.....	48
Figura 4. Colocación de depresores intraorales para medición de distancia interincisal intraoperatoria.....	49
Figura 5. Colgajo radial quimérico.....	51
Figura 6. Dos colgajos radiales de una misma zona donante.....	52
Figura 7. Dos colgajos de ALT de una misma zona donante.....	53
Figura 8. Liberación bilateral del trismus incluyendo piel externa y reconstrucción con 2 colgajos de ALT de una misma zona donante.....	54

ABREVIACIONES

ALT: Anterolateral thigh

ASA: American Society of Anesthesiologists, physical status classification system

ATM: Articulación temporo-mandibular

DE: Desviación Estándar

DII: Distancia interincisal

DII-IO: Distancia interincisal intraoperatoria

DII-PO: Distancia interincisal preoperatoria

DII-S: Distancia interincisal de seguimiento

GII-IO: Ganancia interincisal intraoperatoria

GII-LP: Ganancia interincisal a largo plazo

Gy: Grays

IMRT: Intensity modulated radiotherapy

NA: No aplicable

Pérdida PO: Pérdida postoperatoria

TAC: Tomografía axial computerizada

UCI: Unidad de cuidados intensivos

1.0 INTRODUCCION

1.1 DEFINICION DE TRISMUS

El trismus se define como la incapacidad de poder realizar una apertura oral normal. La medición del grado de apertura oral se realiza midiendo la apertura oral máxima o la distancia interincisal, que es la distancia entre el borde incisal del incisivo central maxilar y el borde incisal del incisivo central mandibular. En la población esta distancia es considerada normal entre los 35-55mm.

Se han descrito diferentes puntos de corte para describir el trismus basado en el estado dental de los pacientes: 35mm para pacientes dentados y 40mm para pacientes edéntulos(1). Otros autores han definido el trismus en función de su severidad, por ejemplo definiendo el punto de corte de trismus moderado en 35mm o el trismus grave en 20 o 25mm(2)(3). Debido a la heterogeneidad de mediciones ha sido difícil encontrar un consenso que establezca de forma clara a partir de que apertura oral se puede considerar que un paciente presenta trismus. El estudio de Dijkstra et al.(4) se diseñó para establecer un punto de corte funcional para trismus en pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Basándose en la restricción percibida por estos pacientes, definieron el punto de corte de trismus en una apertura ≤ 35 mm. Otro estudio por el mismo grupo(5) verificó más adelante que efectivamente un punto de corte de 35mm o menos para definir como trismus en la población oncológica de cabeza y cuello era adecuado y recomendaba su uso en estudios futuros. Así pues, hoy en día se emplea para definir el

trismus una apertura oral máxima o distancia interincisal de ≤ 35 mm.

1.2. INCIDENCIA TRAS EL TRATAMIENTO DE CANCER ORAL

La incidencia de trismus tras el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello es del 23,6-32,6%(6)(7). Estos estudios engloban diferentes localizaciones en cabeza y cuello, así como pacientes tratados con cirugía, radioterapia, quimio radioterapia o tratamiento multimodal. La revisión sistemática y meta análisis de Watters et al (7) describía una incidencia al diagnóstico del 17,3%, con una máxima incidencia del 44,1% a los 6 meses del tratamiento, y una incidencia a largo plazo del 32,1-32,6%.

Existen escasos artículos que definan la incidencia de trismus específicamente en el cáncer oral tras su tratamiento incluyendo todas las modalidades. Un estudio(8) describía en 2016 la incidencia de trismus al diagnóstico del 53,3%, del 86% inmediatamente tras el tratamiento y a los 6 meses tras finalizar el tratamiento del 65,4%. Más adelante en 2019 otro estudio(9) confirmaba también la alta incidencia de trismus en estos pacientes, con una prevalencia del 72,8% en pacientes con cáncer oral tratados con terapia multimodal. Estos datos indican que la prevalencia de trismus tras el tratamiento del cáncer oral es más elevada comparado con otras localizaciones.

1.3 FACTORES DE RIESGO

Se han estudiado en numerosas revisiones los factores que predisponen al desarrollo del trismus en pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello. Estos serían:

Factores asociados al paciente:

1. Pacientes varones(10)
2. Consumidores habituales de alcohol(10)
3. Edad avanzada(6)
4. Pacientes dentados(6)
5. Limitación en la apertura oral previa al tratamiento(11)(12). Los resultados de un estudio demostraban una apertura oral máxima antes de recibir radioterapia de $\leq 40\text{mm}$ como predictor de trismus tras el tratamiento(13)

Factores asociados al tumor:

1. Localización del tumor:
 - a) Tumores con localización primaria en la cavidad oral y en la orofaringe(14)(15) (6) (7).
 - b) En pacientes con cáncer de cavidad oral, aquellos tumores que estén localizados en el maxilar o mandíbula(16) o en la mucosa yugal(6).
 - c) Tumores con invasión de la musculatura masticatoria(17)
2. Estadaje del tumor: Tumores de cavidad oral en estadios III y IV(18)

Factores asociados al tratamiento:

1. Grandes resecciones que precisen reconstrucción microquirúrgica(18)(6)(8)(3)
2. Terapia multimodal que incluya cirugía con tratamiento adyuvante o quimio radioterapia(3)(6)(19)
3. Factores relacionados con la radioterapia:

- a) Haber realizado tratamiento con radioterapia(18)(16)
- b) Realizar radioterapia convencional en lugar de IMRT (Intensity Modulated Radiotherapy)(20)(21)(22)
- c) Que el campo de irradiación incluya las pterigoides o la articulación temporo-mandibular(23)(24)
- d) Dosis de irradiación a la musculatura masticatoria(21)(25)(26)(2)(27).

Un estudio comprobó que por cada 10Gy adicionales que recibe la musculatura pterigoidea la prevalencia de trismus aumentaba un 24%(28). Las dosis que reciben en especial el músculo pterigoideo medial ipsilateral y el músculo masetero ipsilateral son factores determinantes para el desarrollo de trismus. Como puntos de corte se ha establecido una dosis de 58Gy al músculo pterigoideo medial ipsilateral y de 22Gy para el músculo masetero ipsilateral(25). Un volumen de dosis de 20V al masetero y de 40V a la musculatura pterigoidea también se ha descrito como factor predictor de trismus(22)(29).

1.4 TRISMUS Y CALIDAD DE VIDA

Los pacientes que desarrollan trismus presentan un deterioro importante en su calidad de vida, razón fundamental por la que se deberían poner las medidas posibles para prevenir el trismus o intentar tratarlo cuando éste se identifica. El estudio de Scott et al (30) empleó el UW-QoL (University of Washington Quality of Life Questionnaire) para demostrar como una reducción en la apertura oral se asociaba a un déficit percibido en la capacidad de masticar, no poder realizar una dieta completa y un calidad de vida

general disminuida. Otro estudio(31) empleó el cuestionario EORTC QLQ-C30 para valorar la afectación en la calidad de vida de pacientes con trismus, evidenciando que estos pacientes presentan una alteración en la movilidad mandibular y dificultades para comer. El estudio de Johnson(32), usando el Gothenburg Trismus Questionnaire (GTQ) junto con el Short Form 36 Health Survey (SF-36) y el Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), describió como los pacientes con trismus presentaban limitaciones para la ingesta, dolor facial, interferencia con las actividades sociales y del trabajo y mayor depresión. El estudio de Lee(33) también empleó el HADS además del EORTC QLQ-HN35 y el Chewing Function Questionnaire (CFQ) para valorar la afectación del trismus en la calidad de vida. Sus resultados describían también mayor depresión, alteración en la masticación, necesidad de cambiar el tipo de dieta, alteración en la capacidad de mantener la higiene oral e interferencia en el contacto social.

1.5 PREVENCIÓN DEL TRISMUS

1.5.1 Tipo y dosis de radioterapia

Un factor clave a la hora de prevenir el trismus es una correcta indicación y planificación del tratamiento que va a recibir el paciente. Como se ha descrito en el apartado de factores de riesgo, los pacientes que van a recibir radioterapia presentarán menor riesgo de trismus si se les realiza IMRT en lugar de radioterapia convencional, teniendo especial cuidado y limitando la dosis a irradiar a estructuras determinantes en el desarrollo del trismus como los músculos pterigoideos o el músculo masetero.

1.5.2 Tipo de reconstrucción

De vital importancia para prevenir esta secuela en los pacientes tratados mediante cirugía es realizar una adecuada técnica reconstructiva cuando se están realizando resecciones de tumores en zonas de riesgo de desarrollo de trismus, como la mucosa yugal, el trígono retromolar o tumores que afectan el espacio masticatorio. En casos de estadios intermedios y avanzados, una correcta planificación reconstructiva debería aportar tejido vital para evitar la retracción y trismus que pueda producirse debido a una mala cicatrización o cicatrización por segunda intención.

Es muy importante obliterar todo el espacio muerto producido por la resección para evitar así infecciones que puedan producir una retracción cicatricial de los tejidos y trismus posterior (34)(35). En una revisión sistemática reciente(36) la reconstrucción con colgajos microquirúrgicos resultó ser superior a la reconstrucción con colgajo de pectoral mayor en términos de menor tiempo de hospitalización y menor morbilidad de la zona receptora con menor tasa de infección, dehiscencias y necrosis. No obstante, la reconstrucción microquirúrgica conllevaba mayor tiempo quirúrgico y más riesgo de precisar revisión quirúrgica. Al disminuir el riesgo de complicaciones en cuanto a cicatrización, podría decirse que una adecuada reconstrucción con colgajos microquirúrgicos podría ser más efectiva para reducir el riesgo de trismus tras una gran resección de la cavidad oral, ya que es capaz de aportar una mayor cantidad de tejido al defecto, así como una mayor versatilidad tridimensional a la hora de colocar el colgajo para crear una reconstrucción más sofisticada.

De todas formas, hay casos en los que el beneficio de una reconstrucción más

funcional puede no ser la prioridad, como por ejemplo pacientes lábiles con comorbilidades importantes o ASA avanzado. En estos casos puede ser prioritario simplificar la técnica reconstructiva para disminuir el tiempo quirúrgico y la morbilidad asociado a éste, a expensas de un resultado funcional inferior.

1.5.3 Rehabilitación

Existe controversia en la literatura sobre las medidas rehabilitadoras a tomar para prevenir el trismus en los pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello. No está claro si existe algún régimen de ejercicios de rehabilitación para prevenir la fibrosis y contractura de los tejidos, o qué ejercicios serían más beneficiosos, cuándo deberían iniciarse, su duración o frecuencia, o si el uso de algún dispositivo específico daría mejor resultado. En parte esto se debe a la heterogeneidad de estos estudios. La mayoría incluyen pacientes irradiados o que han recibido quimio radioterapia, con muy escasa evidencia sobre su beneficio en pacientes solamente operados. Casi todos engloban diferentes localizaciones de cáncer de cabeza y cuello y sólo algunos pocos se centran en cáncer de cavidad oral/orofaringe. También varían los estadios de los tumores incluidos. El protocolo de ejercicios va desde auto ejercicios de apertura oral o ejercicios de movilización mandibular de lateralidad y protrusión, hasta sesiones de ejercicios acompañados por un fisioterapeuta. Los dispositivos mencionados para la prevención del trismus incluyen el Therabite, Dynasplint o ejercicios con depresores linguales.

El estudio de Hogdal et al(37) comparó en un ensayo clínico randomizado los resultados de la rehabilitación con ejercicios preventivos tempranos versus no

rehabilitación en pacientes con cáncer oral y orofaringe tratados con radioterapia. Su protocolo era el inicio de auto ejercicios durante y después de la radioterapia juntamente con sesiones de rehabilitación con fisioterapeuta. Los resultados de este estudio no mostraron un beneficio estadísticamente significativo para la prevención del trismus a favor del inicio de ejercicios profilácticos tempranos. Adjudicaron como una de las causas principales el hecho de que era un programa de rehabilitación intensivo, causando una falta de adherencia de los pacientes que además presentaban las morbilidades características de un tratamiento adyuvante. Un resultado similar se observó en el estudio de Loorents(38), también un estudio randomizado en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia, comparando los resultados en apertura oral máxima en pacientes que realizaban ejercicios profilácticos con Therabite vs control antes, durante, y 12 meses tras la radioterapia. Tampoco se evidenció que los ejercicios se tradujesen en una mayor apertura oral comparado con el grupo control, concluyendo que pacientes sometidos a altas dosis de radioterapia no deberían ser sometidos a la carga de una rehabilitación intensa profiláctica. No obstante, recomendaban medir la apertura oral máxima de forma regular durante el tratamiento para identificar un subgrupo de pacientes de riesgo que presentasen inicio de trismus y sí recomendar en este grupo el inicio de una rehabilitación precoz.

En cambio, Rose et al (39) al comparar pacientes de cabeza y cuello irradiados que realizaron ejercicios simples de movilización mandibular durante la radioterapia con los pacientes que no realizaron dichos ejercicios, observaron una diferencia estadísticamente significativa de mayor apertura oral en los pacientes que realizaron rehabilitación. En otro estudio randomizado(40) en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzados tratados con quimio radioterapia compararon pacientes que realizaron

ejercicios de movilización mandibular versus pacientes que emplearon el dispositivo Therabite. No había grupo control. Los resultados evidenciaban una disminución significativa de la apertura interincisal máxima pre y post tratamiento, pero no en la aparición de trismus ($\leq 35\text{mm}$). Comparado con el estudio de Hogdal, describían que hasta el 69% de los pacientes fueron capaces de realizar los ejercicios, demostrando una adherencia alta al tratamiento. Así concluyeron que la carga de los ejercicios preventivos en pacientes con estadios avanzados es factible, y parece beneficioso para reducir la severidad del trismus.

En cuanto a la comparación de diferentes dispositivos, el estudio de Lee(41) comparaba el Therabite con el uso de espátulas de madera durante y tras la radioterapia en pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe avanzado. Observaron un aumento de la media de apertura oral a los 6 meses en ambos grupos, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos. Tampoco encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto a la eficacia del tratamiento, cumplimiento o calidad de vida.

El estudio prospectivo randomizado de Sandler(42) sí explora el impacto de la cronología de instauración de los ejercicios profilácticos en el resultado de la apertura oral, específicamente en pacientes con cáncer de cavidad oral y orofaringe tras tratamiento con cirugía. Comparan el grupo de pacientes en los que se inician los ejercicios en el día 1 o 2 de postoperatorio versus un grupo donde se comienza a los 7-10 días. Concluyeron que el momento de inicio de los ejercicios finalmente no influía en el resultado de apertura oral final. En cambio, sí observaron que la máxima apertura interincisal estaba relacionada con una mejor calidad de vida y que para algunas medidas de calidad de vida esta asociación positiva era mayor en un periodo temprano

comparado con el tardío, dando lugar a los posibles beneficios del inicio temprano de los ejercicios.

Así pues, en la actualidad no existe consenso ni hay evidencia de alto nivel que pueda indicar realmente si un determinado protocolo de rehabilitación pueda prevenir el trismus en los pacientes tratados cáncer de cabeza y cuello.

1.6 TRATAMIENTO DEL TRISMUS

1.6.1 Rehabilitación

Una vez se ha diagnosticado de trismus al paciente, pueden ofrecerse una serie de opciones terapéuticas. La más frecuentemente recomendada es la rehabilitación con ejercicios de apertura/movilización mandibular, como los ejercicios prescritos para la profilaxis del trismus. Pueden ser ejercicios pasivos o asistidos por ciertos dispositivos como el TheraBite.

Se han realizado 3 revisiones sistemáticas para valorar el efecto de los ejercicios de rehabilitación en la mejoría de la apertura oral. En la revisión de Kamstra (43) 8 estudios demostraron un aumento en la apertura oral entre -1,9-13,6mm, y 4 entre 17-24mm. En el estudio que presentó una disminución de la apertura(44) tanto en el grupo control como el de intervención, los pacientes que habían sido sometidos a ejercicios presentaron una menor disminución en la apertura oral. Esta mejoría en la apertura oral con ejercicios también se observó en la revisión sistemática realizada por Scherpenhuizen(45). De todas formas, la revisión de Kamstra evidencia que a pesar de que la mayoría de los estudios presentaron una mejoría en la apertura oral, en múltiples

estudios los pacientes aún presentaban una apertura $\leq 35\text{mm}$, y por tanto persistía el trismus. A esta misma conclusión también llegaba la revisión sistemática con meta análisis de Shao(46). Otras conclusiones interesantes del estudio de Kamstra fueron que ninguna técnica de ejercicios ni dispositivo demostraba superioridad de resultados, la importancia de la adherencia de los pacientes al tratamiento y que el efecto de los ejercicios en la apertura oral disminuía cuanto más tiempo pasaba entre haber finalizado el tratamiento oncológico y el inicio de los ejercicios. En un estudio previo(47) el mismo grupo ya describió que la probabilidad de que aumentara 5mm o más la apertura oral con ejercicios disminuía si el tiempo entre el tratamiento oncológico y el inicio de los ejercicios aumentaba. Concluye entonces que iniciar los ejercicios de movilización y apertura mandibular de forma temprana una vez diagnosticado el trismus es importante para obtener un resultado más favorable.

De la misma forma y por las mismas razones que en el caso de ejercicios para la profilaxis del trismus, no hay evidencia actual suficiente para establecer unas guías respecto al régimen de ejercicios recomendados para el tratamiento del trismus en el paciente oncológico de cabeza y cuello. Parece que éstos mejoran la apertura oral, pero no logran evitar el trismus al paciente. A pesar de esto, los estudios por el grupo de Pauli(48)(15) afirman que esta mejoría en la apertura oral en el grupo que realiza los ejercicios se traduce en un mejor score en los cuestionarios de calidad de vida.

1.6.2 Otros métodos conservadores

Se han descrito otros métodos conservadores para intentar tratar el trismus en estos pacientes, pero han presentado resultados muy discretos(21). Éstos incluyen el uso de

cámara hiperbárica, electroterapia, pentoxifilina o toxina botulínica.

En la electroterapia se colocan electrodos y se dirige una corriente electromagnética en el territorio a tratar. La cámara hiperbárica incita una revascularización del lecho irradiado. En un estudio(49) en el que se empleó estos dos tratamientos, se observó que la cicatrización y la calidad del tejido de partes blandas tras la radioterapia mejoró con el tratamiento, pero los pacientes no presentaron una mejoría en la apertura oral. Otro estudio(50) también presentó unos resultados modestos empleando el tratamiento con micro corriente. El 81% de los pacientes presentaron mejoría en la apertura oral tras el tratamiento, pero sólo el 27% presentaron esta mejoría a los 3 meses, con un aumento en la apertura oral de 4,6mm.

La pentoxifilina, un inmunomodulador que disminuye la regulación de las citoquinas y mediando así la reacción fibrogénica inducida por la radioterapia, también ha sido estudiada(51). Tras una pauta de 400mg 2-3veces/día durante 8 semanas, los pacientes tratados con pentoxifilina presentaron una mejoría estadísticamente significativa de 4mm respecto al grupo control, resultando así en un efecto terapéutico modesto. El empleo de la toxina botulínica mediante inyecciones al masetero con 50U tampoco ha demostrado un aumento significativo en la apertura oral(52) tras una media de 5 años después de la radioterapia, pero sí mejoraba los síntomas de dolor y espasmo muscular.

1.6.3 Cirugía del trismus

Los tratamientos conservadores para el tratamiento del trismus disminuyen en efectividad cuanto más tiempo ha pasado entre en el tratamiento oncológico y el inicio del tratamiento. Esto se debe a que con el tiempo la fibrosis inducida por la cirugía o la

radioterapia ya está instaurada y es difícil aumentar la elasticidad del tejido cicatricial. En estos casos de trismus de larga evolución, cuando los mecanismos conservadores fallan, o cuando existe una fibrosis muy severa por múltiples cirugías con reconstrucciones y radioterapia, puede plantearse una liberación quirúrgica del trismus.

Existen diferentes técnicas descritas para conseguir mejorar el trismus quirúrgicamente: desde liberaciones cicatriciales simples, coronoidectomía o coronoidotomía, miotomías de los músculos masticatorios (pterigoideos, masetero y temporal) o liberación de la cicatriz y reconstrucción con injertos de piel o alodérmicos, colgajos locales o loco regionales y finalmente reconstrucción con colgajos microvasculares.

Las formas más conservadoras de reconstrucción tras la liberación y resección de todo el tejido cicatricial suele producir resultados pobres, en especial en pacientes que sufren de trismus severo. Los injertos de espesor parcial se encogen, induciendo contractura y recidiva del trismus. Los colgajos locales son subóptimos ya que el tejido local ya está afectado por fibrosis, y al igual que los colgajos locoregionales, la capacidad de un inset del colgajo correcto es limitado y difícilmente pueden reconstruir todo el defecto en superficie(53). Para una cirugía efectiva es imperativo resecar todo el tejido fibrosado y reconstruirlo con tejido vital para que se produzca una correcta cicatrización primaria con mínima inflamación postoperatoria y contractura que permita la máxima apertura oral posterior(54). Para esto la reconstrucción del defecto con colgajos microvasculares sería superior a los colgajos locales/locoregionales , con una mayor versatilidad para el inset, capacidad de aportar una mayor cantidad de tejido de buena calidad para recubrir grandes defectos que resultan tras una liberación extensa y pudiendo reconstruir el

defecto en toda su superficie con menos posibilidad de recidiva del trismus tras la cirugía(55).

El resultado de realizar coronoidectomías para liberar el trismus en pacientes tras el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello fue descrito por el estudio prospectivo de Bhrany(56). Realizaban la coronoidectomía de forma uni o bilateral según los hallazgos intraoperatorios (si la unilateral no conseguía un distancia interincisal superior a 40mm realizaban una coronoidectomía bilateral). Con este procedimiento consiguieron mejorar la distancia interincisal una media de 21,8mm a los 12 meses y todos los pacientes conseguían una apertura interincisal mayor o igual a 35mm.

Asociar una miotomía de la musculatura masticatoria con coronoidotomía/coronoidectomía ha presentado buenos resultados en múltiples estudios en la liberación del trismus con reconstrucción microquirúrgica en pacientes con fibrosis submucosa oral(57)(53)(58). Un estudio comparaba un grupo de pacientes sometidos a liberación del trismus y reconstrucción microquirúrgica con un grupo de pacientes donde se realizaba liberación con coronoidectomía y miotomías con reconstrucción microquirúrgica. En el segundo grupo la apertura oral aumentaba intraoperatoriamente de 27mm a 40mm tras realizar la coronoidectomía y miotomía. A pesar de que el segundo grupo presentaba una apertura oral inferior a largo plazo comparado con el primer grupo (los pacientes en el grupo 1 presentaban un trismus menos severo de base), el segundo grupo presentaba una apertura oral a largo plazo superior a la apertura oral conseguida intraoperatoriamente previa a la coronoidotomía y miotomía, demostrando la eficacia de este tratamiento en pacientes con trismus severo. Asociar una coronoidectomía con miotomía también ha demostrado reducir el trismus

en pacientes con cáncer oral en los que se realiza mandibulectomía marginal y reconstrucción con colgajo microvascular de ALT(59). Los resultados de una liberación de trismus con coronoidotomía y miotomía y reconstrucción microvascular han sido publicados en pocos artículos(60)(61)(54), y éstos serán comentados en el apartado de Discusión.

En cuanto a qué colgajo microvascular emplear para la reconstrucción, los colgajos empleados más habituales son el colgajo radial y el colgajo anterolateral de muslo (ALT), existiendo en la literatura una variabilidad en los colgajos empleados, que se seleccionan en función de las características del defecto a reconstruir y de las preferencias del cirujano. En reconstrucciones bilaterales se han descrito diferentes técnicas de elevación del colgajo. El colgajo radial se ha empleado de forma bilateral mediante la obtención de dos colgajos radiales de zonas donantes diferentes(62), obteniendo un colgajo radial con dos islas cutáneas de la misma zona donante(63), u obteniendo dos colgajos radiales independientes de la misma zona donante(64). De forma similar para defectos bilaterales se ha elevado el colgajo ALT de forma bilateral(54), elevando el ALT con dos islas cutáneas de forma quimérica u obteniendo dos colgajos de ALT independientes de la misma zona donante(65).

La única revisión sistemática que existe sobre la cirugía para el trismus extra articular fue publicada por Bouman(66). En su revisión determinó que entre un 38% y 78% de pacientes el trismus persiste a pesar de haber realizado tratamiento inicial conservador con fisioterapia, postulando que en estos casos la cirugía podría ser beneficiosa. Tras analizar los resultados en pacientes con trismus tras cáncer, fibrosis submucosa oral y NOMA, la cirugía mejoraba la apertura oral una media de 19,3mm. Ninguna cirugía en

concreto o tipo de reconstrucción demostró ser superior a las demás, aunque la reconstrucción con injertos de piel parece producir resultados inferiores a otros tipos de reconstrucción. Tras la cirugía el trismus tendía a recidivar, con una disminución de la apertura oral de 8,1mm. Concluye que se debería conseguir un aumento de la apertura oral intraoperatoria de 1cm mayor al resultado deseado a largo plazo. En este estudio no se observaron diferencias entre los pacientes que habían realizado rehabilitación postoperatoria y los que no, pero un factor de confusión importante era la adherencia de los pacientes a los ejercicios.

En 2017 publicamos de forma preliminar los resultados de la cirugía de liberación de trismus y reconstrucción microquirúrgica en una serie de pacientes tratados en el Chang Gung Memorial Hospital tras el tratamiento de cáncer oral y orofaringe con cirugía y radioterapia(67). Estos resultados preliminares nos impulsaron a continuar con un nuevo estudio que constituye esta tesis, en la que incluimos también para completar la serie aquellos pacientes que fueron tratados únicamente con cirugía, y valorar los resultados de la cirugía de liberación del trismus y reconstrucción microvascular tras todas las modalidades de tratamiento del cáncer oral y de orofaringe.

2.0 JUSTIFICACION

El trismus es una secuela relevante tras el tratamiento del cáncer oral y orofaríngeo, pudiendo afectar la calidad de vida de los pacientes de forma considerable. Es necesario explorar las opciones terapéuticas que se pueden ofrecer a estos pacientes para intentar mejorar su apertura oral.

Este estudio estaría justificado dada la escasa evidencia actual que existe sobre los resultados que se podrían obtener mediante un tratamiento quirúrgico del trismus. Los resultados tras la liberación quirúrgica del trismus y reconstrucción microquirúrgica están más ampliamente descritos en el contexto de la fibrosis oral submucosa. En cambio, en el contexto del paciente oncológico de cavidad oral y orofaríngeo, hasta la fecha sólo existen tres publicaciones(60)(61)(67) con pocos pacientes y un tiempo de seguimiento corto de los pacientes. Este estudio aportaría el análisis de los resultados de la serie más grande hasta la fecha y mostraría los resultados a largo plazo.

3.0 HIPOTESIS

Nuestra hipótesis es que tras las diferentes modalidades de tratamiento del cáncer de cavidad oral y orofaringe, la cirugía del trismus mediante la liberación cicatricial y reconstrucción microquirúrgica en un mismo tiempo mejora la apertura oral de estos pacientes a corto y largo plazo.

4.0 OBJETIVOS

1. Definir el resultado inmediato de la cirugía de liberación de trismus y reconstrucción microquirúrgica en pacientes con secuela de trismus tras el tratamiento de cáncer oral u orofaringe.
2. Establecer cuál es el resultado a largo plazo de esta cirugía en estos pacientes, valorando el riesgo de recidiva del trismus tras el tratamiento.
3. Determinar si los resultados a largo plazo presentan diferencias en función de si la liberación quirúrgica ha incluido una coronoidotomía, si ha sido unilateral o bilateral, si ha incluido piel externa y del tipo de colgajo empleado para la reconstrucción.
4. Identificar factores pronósticos que puedan indicar que pacientes tienen más posibilidades de obtener un mejor o peor resultado a largo plazo tras la cirugía y así poder definir qué pacientes son los que más se beneficiarían de la cirugía en un futuro.

5.0 MATERIAL Y METODOS

5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo

5.2 PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO

Tras la aprobación del comité de ética de investigación clínica del Chang Gung Memorial Hospital, se realizó una revisión de los pacientes con trismus en los que se llevó a cabo una liberación quirúrgica y reconstrucción con colgajo microvascular por los departamentos de Cirugía Plástica y Reparadora y Cirugía Oral y Maxilofacial en el Chang Gung Memorial Hospital (Taiwan) desde el 2004 al 2014.

Los pacientes fueron seleccionados como candidatos para esta cirugía si se detectaba durante su seguimiento en consultas, un trismus que afectaba su calidad de vida, con dificultad para la alimentación oral o para mantener una correcta higiene oral. Los pacientes debían estar libres de enfermedad oncológica. Además, debían ser pacientes en adecuadas condiciones físicas para someterse a esta cirugía compleja y larga, así como pacientes motivados y responsables para asegurar una correcta adherencia a la

rehabilitación postoperatoria. Previa a la cirugía, se realizaba una valoración clínica del paciente que incluía la evaluación del tejido fibroso cicatricial interno y externo producido por las cirugías previas y/o la radioterapia, así como la capacidad de realizar movimientos de lateralización mandibular para descartar anquilosis de la articulación temporomandibular (ATM). En los casos con sospecha de ATM congelada, se solicitaba prueba de imagen mediante ortopantomografía y/o TAC para descartar esta condición ya que su tratamiento exige un manejo distinto.

De los pacientes revisados, se incluyeron en el estudio los que cumplían los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

- a. Diagnóstico previo de cáncer oral u orofaríngeo
- b. Tratamiento de su enfermedad oncológica con cirugía, radioterapia, radioquimioterapia o una combinación de las diferentes modalidades de tratamiento
- c. Presentar un distancia interincisal (DII) $\leq 35\text{mm}$
- d. Pacientes que estén libres de enfermedad oncológica en el momento de la cirugía de liberación de trismus

Criterios de exclusión

- a. Presentar anquilosis de ATM
- b. Ausencia de información en la historia clínica sobre la distancia interincisal preoperatoria, intraoperatoria, o de seguimiento
- c. Seguimiento inferior a un año tras la cirugía de liberación del trismus

- d. Seguimiento inferior a dos años tras el diagnóstico de cáncer oral/orofarínge
- e. Presentar durante el primer año de seguimiento tras la liberación del trismus una de las siguientes condiciones: recidiva del tumor primario, diagnóstico de otro tumor secundario de cabeza y cuello u osteoradionecrosis que precisase nueva resección y reconstrucción, ya que estas condiciones pueden producir trismus tras la liberación

5.3 PROCEDIMIENTO CLINICO

5.3.1 Evaluación preoperatoria

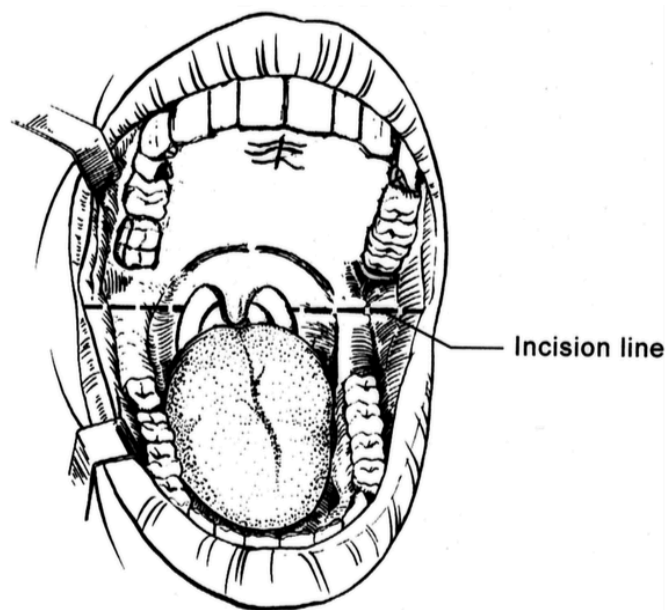
En la evaluación inicial en consultas externas se determinaba mediante la exploración física la cantidad y calidad del tejido fibrótico a nivel intraoral y extraoral para poder planificar la cantidad de tejido a reseccionar, si la fibrosis era unilateral o bilateral, y decidir así qué colgajo microquirúrgico se adecuaba más al defecto quirúrgico a reconstruir teniendo en cuenta las características morfológicas del paciente.

5.3.2 Cirugía de liberación del trismus

La cirugía se realizó bajo anestesia general con dos equipos trabajando de forma simultánea en la resección y la obtención del colgajo microvascular. Se realizó una intubación nasotraqueal, intentando evitar la indicación de traqueostomía inicial de forma sistemática. La resección se llevó a cabo mediante un abordaje transoral sin la necesidad de lip split o mandibulotomía en la gran mayoría de los casos. Se dividió con electrocauterio la mucosa yugal transversalmente justo por detrás de la comisura hasta

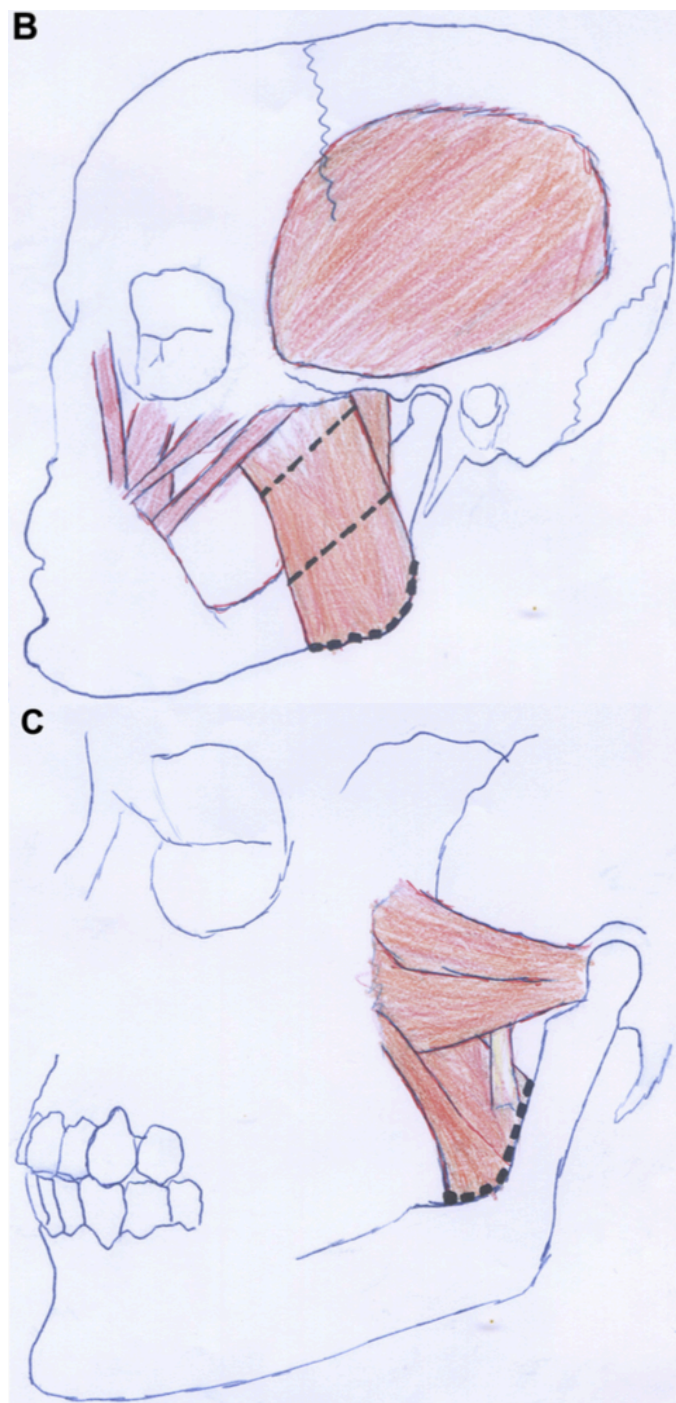
la parte posterior de la faringe, pasando 1cm por debajo del orificio del conducto de Stenon para evitar su lesión.

Figura 1. Posición de línea de incisión. Tomado como referencia del artículo de Chang et al.(57)



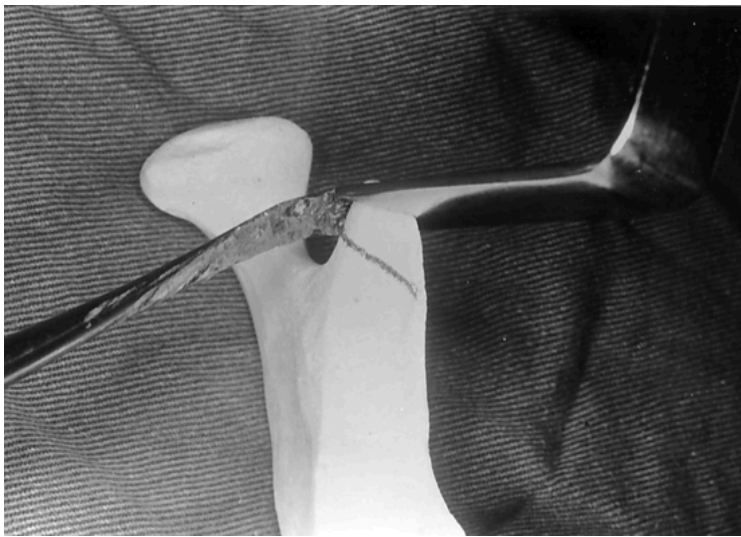
Se realizó una resección del tejido cicatricial por debajo de la mucosa yugal y el rafe parafaríngeo hasta verificar una liberación completa de la cicatriz mediante la palpación de tejido blando y flexible en el lecho del defecto. Si la fibrosis incluía el sulcus vestibular ésta no se resecaba en esta localización y se conservaba esta estructura crítica para la adecuada función bucal. Si tras realizar esta liberación no se había conseguido una distancia interincisal de 35mm se procedía a hacer las miotomías mediante división o resección del tejido fibroso del buccinador, masetero, pterigoideo medial y temporal.

Figura 2. Miotomías de masetero y pterigoideo medial. Tomadas como referencia del artículo de Tsai et al.(59)



Si tras esta maniobra aún no se consiguió una distancia interincisal de 35mm se procedió a exponer la coronoides y realizar una osteotomía transversa, dividiendo las fibras del músculo temporal de su inserción, produciendo una dislocación de la coronoides (coronoidotomía).

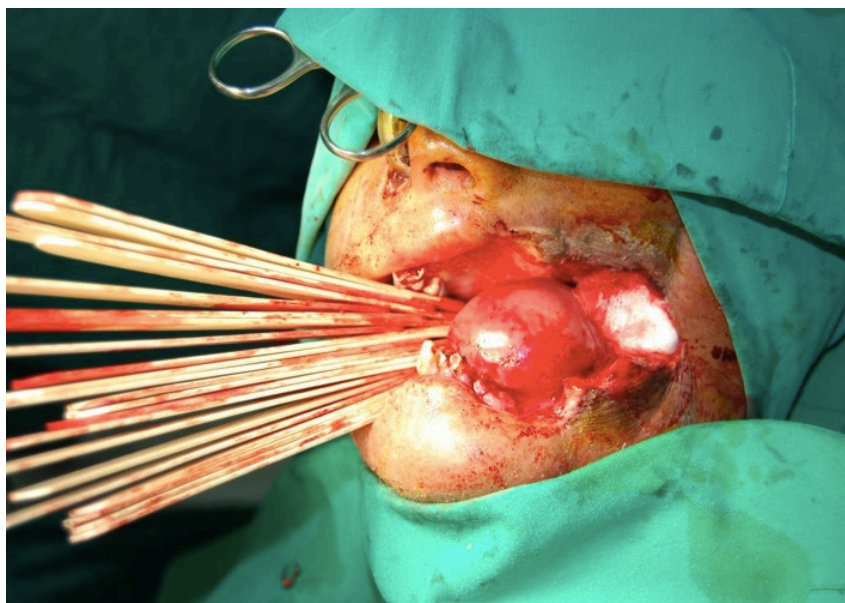
Figura 3. Coronoidotomía. Tomado como referencia del artículo de Chang et al.(57)



Si tras realizar todos los pasos de liberación sobre la fibrosis unilateral no se consiguió una apertura de al menos 35mm, se asoció una coronoidotomía contralateral. En los casos de fibrosis bilateral, se realizaron todos los pasos descritos de forma secuenciada a nivel bilateral. Si la fibrosis incluía tejido intraoral y extraoral, se llevó a cabo una resección de la fibrosis externa también incluyendo la piel y tejidos profundos, creando un defecto “through and through”. Durante la resección del tejido fibrótico se intentó preservar el sulcus buco gingival para intentar preservar la función bucal.

Tras conseguir la liberación necesaria, se colocaron diversos depresores linguales apilados intraoralmente a nivel de los molares y se midió la distancia interincisal con el objetivo de que fuese mayor a 35mm.

Figura 4. Colocación de depresores intraorales para medición de distancia interincisal intraoperatoria. Fotos cedidas por el Dr Tsao, Cirujano Plástico y Reconstructivo, Chang Gung Memorial Hospital (Taiwan)



Se evitó la liberación excesiva y forzada, intentando no superar una apertura oral de 40-45mm ya que puede producir una luxación mandibular. Tras conseguir el resultado deseado se procedió a completar la reconstrucción, previa exodoncia de terceros molares para evitar interferencias con el colgajo.

5.3.3 Cirugía de reconstrucción del trismus

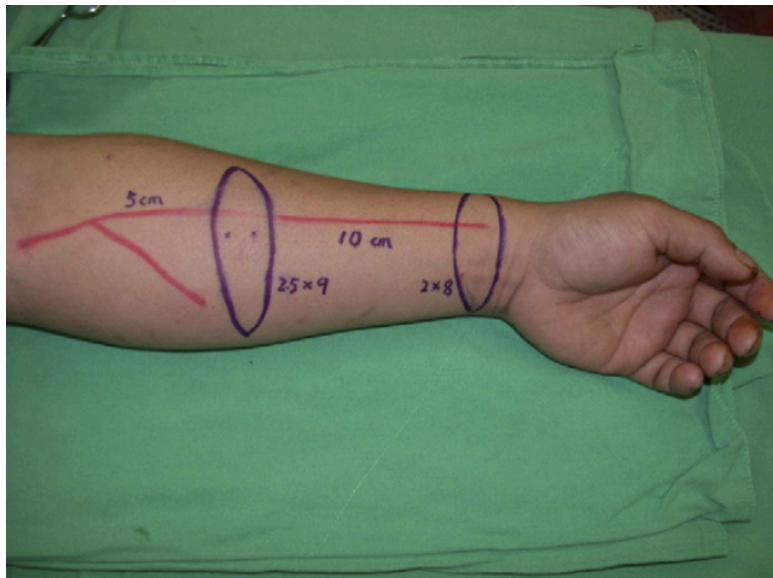
La selección del colgajo también fue personalizada. Se tuvieron en cuenta para tomar esta decisión el volumen del defecto a reconstruir, si el defecto implicaba tejido intraoral y extraoral, las características físicas del paciente respecto a su índice de masa corporal y su distribución de grasa corporal, así como la disponibilidad de los vasos receptores de la reconstrucción para determinar si se precisaba de un pedículo largo o no. Lo ideal era que el colgajo no fuera muy grueso para no producir interferencias con los molares durante la masticación, y evitar el uso de componentes musculares que indujeran una contractura posterior.

Los colgajos más usados por el equipo fueron el radial y el colgajo anterolateral de muslo (ALT). El radial presenta unas características perfectas para el resurfacing intraoral por ser un colgajo delgado y extremadamente plegable, pudiendo conseguir un cierre primario de la zona donante si el defecto mide menos de 3cm de ancho. El colgajo de ALT tiende a ser más grueso, produciendo interferencias con los molares y disminución del volumen de la cavidad oral, requiriendo frecuentemente de procedimientos secundarios para retocar el colgajo. Podía emplearse de forma similar al radial en pacientes muy delgados, y en defectos con una anchura mayor de 3cm (donde

la zona donante del radial necesitaba de injerto aumentando la morbilidad de la zona donante) o en aquellos que precisaban de más volumen, donde podría considerarse el colgajo de elección.

Si se precisaba de una reconstrucción bilateral podían considerarse diferentes técnicas de elevación de estos colgajos para la reconstrucción de estos defectos. Para el radial: se podían elevar dos colgajos radiales de dos zonas donantes(62), un colgajo radial con dos islas cutáneas basándose una en perforantes distales y otra en las proximales(63), un colgajo radial largo o dos colgajos radiales independientes de una misma zona donante(64).

Figura 5. Colgajo radial quimérico. Tomado como referencia del artículo de Lee et al.(63)



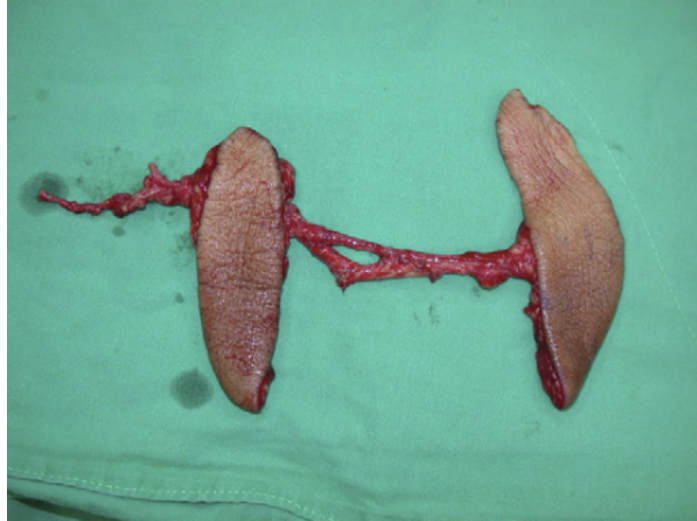
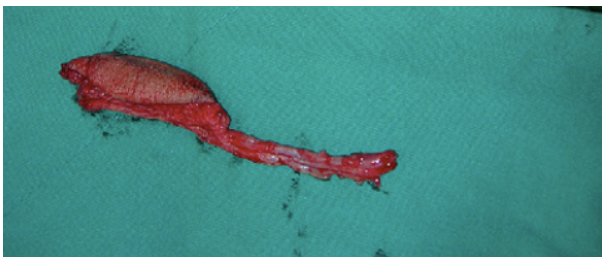
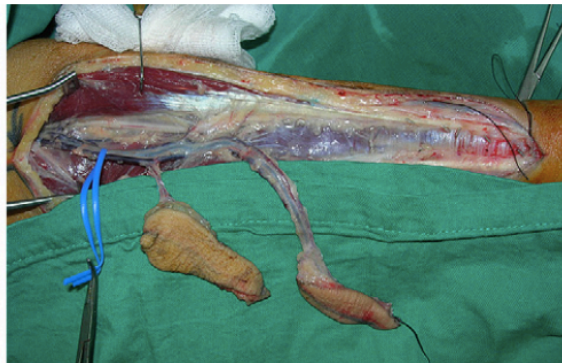
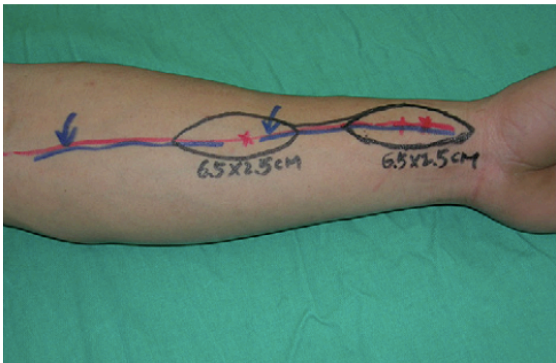


Figura 6. Dos colgajos radiales de una misma zona donante. Tomado como referencia del artículo de Tsao et al.(64)



Para el ALT: se pueden elevar dos ALTs de zonas donantes distintas, un ALT con dos islas independientes basadas en diferentes perforantes de una misma zona donante, o dos ALTs de la misma zona donante(65).

Figura 7. Dos colgajos de ALT de una misma zona donante. Tomado como referencia del artículo de Huang et al.(65)

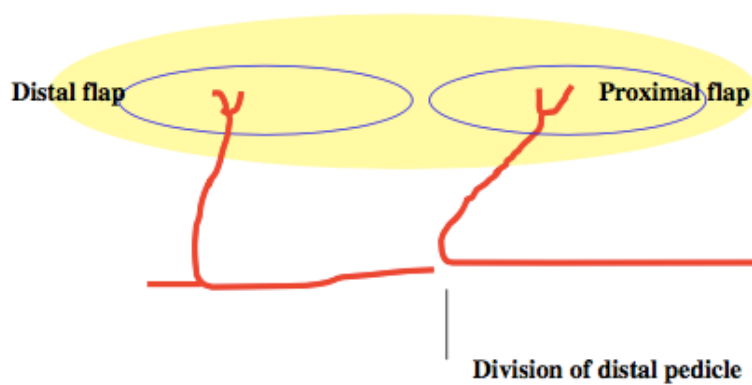


Figura 8. Liberación bilateral del trismus incluyendo piel externa y reconstrucción con 2 colgajos de ALT de una misma zona donante. Fotos cedidas por el Dr Tsao, Cirujano Plástico y Reconstructivo, Chang Gung Memorial Hospital (Taiwan)





En función de las características de cada caso también se podían elegir dos colgajos diferentes para la reconstrucción bilateral. En los casos donde se elegía un colgajo largo o quimérico para reconstrucción bilateral, se realizaba una incisión en el sulcus labial inferior para pasar el pedículo/colgajo de un lado a otro. Este procedimiento podía condicionar una alteración de la función del labio inferior, dar problemas de redundancia de pedículo o kinking, comprimir el pedículo o riesgo de exposición de

pedículo intraoral, y actualmente no sería la técnica de elección. La opción de obtener dos colgajos de la misma zona donante disminuye la morbilidad de la zona donante y “reserva” otros colgajos que pueden ser necesarios en futuras reconstrucciones, a expensas de tener que realizar unas anastomosis con vasos de menor calibre al realizar una sección del pedículo más proximal, además de obtener unos pedículos más cortos. Era importante antes de elegir una u otra opción saber la disponibilidad de vasos receptores para la anastomosis microquirúrgica, ya que era posible tener que priorizar en cuellos depleccionados las opciones que implicaban sólo un set de anastomosis en lugar de dos si era posible. Hay que tener en cuenta que en estas reconstrucciones tras liberación de trismus los pacientes habían sido sometidos previamente a vaciamientos ganglionares y tal vez a reconstrucciones microquirúrgicas previas, así como radioterapia , condicionando así la disponibilidad de los vasos.

En los casos donde en la resección oncológica implicó una resección mandibular y se realizó una reconstrucción con colgajo de partes blandas, una buena opción era usar el colgajo osteocutáneo de peroné, para reconstruir así el hueso y emplear la isla cutánea para reconstruir las partes blandas tras la liberación del trismus.

5.3.4 Manejo postoperatorio

Tras la cirugía se ingresó al paciente en observación durante 5 días en una UCI microquirúrgica, manteniendo la intubación nasotraqueal durante 48h. El paciente recibió una nutrición enteral mediante la colocación de sonda nasogástrica durante los primeros 10 días para no producir interferencias con la cicatrización.

Posteriormente se realizó un seguimiento estrecho para verificar que los pacientes cumplieran con la rehabilitación postoperatoria. Al no existir evidencia sobre qué régimen de ejercicios es superior a los demás, no se recomendaba de forma estándar un determinado protocolo. Lo más importante es que la rehabilitación fuera accesible, económica y fácil de realizar. A partir del 4º día postoperatorio se recomendaba el inicio de la rehabilitación, que consistía en apertura oral conservadora cada 4h y colocación de unas gasas dobladas sobre sí mismas para mantener la apertura oral si el paciente lo tolera. A partir de la 2ª semana de postoperatorio se recomendó realizar ejercicios de apertura oral más agresiva durante 2 minutos cada 2 horas, y realizar un masaje suave sobre el tejido en la mejilla. Desde la 3ª semana de postoperatorio hasta al menos 3 meses se recomendaron ejercicios de apertura oral agresiva y colocación de espátulas de madera sobre los molares para una apertura oral pasiva, durante 10 minutos cada 4 horas, acompañado de masaje más agresivo sobre el tejido bucal empujando el tejido hacia fuera cada 2-4 horas. Era importante explicar al paciente que durante los ejercicios de apertura oral debían abrir la mandíbula permaneciendo los labios sellados para evitar laceraciones a nivel retrocomisural.

5.4 EVALUACION CLINICA

Se realizó una revisión retrospectiva de todas las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio. Las variables analizadas de acuerdo con los objetivos fueron las siguientes:

5.4.1 Valoración inmediata intraoperatoria

Para valorar el resultado inmediato de la cirugía se midió de forma preoperatoria en consultas externas la apertura oral del paciente. Esto se llevó a cabo midiendo la distancia interincisal preoperatoria o DII-PO, definida como la distancia entre el borde incisal del incisivo central maxilar y el borde incisal del incisivo central mandibular en pacientes dentados, o la distancia anterior entre las crestas alveolares del maxilar y mandíbula en pacientes edéntulos. De forma intraoperatoria, tras conseguir la liberación completa deseada se apilaron depresores linguales intraoralmente hasta conseguir la máxima apertura, y se midió la distancia interincisal intraoperatoria o DII-IO. El resultado de ganancia de distancia interincisal intraoperatoria o GII-IO se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{GII-IO} = \text{DII-IO} - \text{DII-PO}$$

Todas las distancias interincisales se calcularon en milímetros.

5.4.2 Valoración a largo plazo

Para determinar el resultado a largo plazo de la cirugía de liberación se midió la distancia interincisal de seguimiento o DII-S. Esta medición fue tomada en la última visita de seguimiento, tras hacer que el paciente realizase una máxima apertura oral, y se registró en su historia clínica. Para calcular la ganancia interincisal a largo plazo o GII-LP, se empleó la siguiente fórmula:

$$\text{GII-LP} = \text{DII-S} - \text{DII-PO}$$

Para valorar el riesgo de recidiva del trismus tras la intervención, se calculó la pérdida postoperatoria interincisal o pérdida PO mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Pérdida PO} = \text{DII-IO} - \text{DII-S}$$

Todas las mediciones se calcularon en milímetros.

5.4.3 Valoración de la técnica quirúrgica

Para establecer si determinada técnica quirúrgica presentaba mejores resultados a largo plazo, para las mediciones GII-LP y pérdida PO se analizaron las siguientes variables :

- a. Realización o no de coronoidotomía
- b. Liberación unilateral o bilateral
- c. Resección de tejido intraoral o combinado con piel externa
- d. Colgajo empleado para la reconstrucción

5.4.4 Identificación de factores pronósticos

Para identificar si existen factores pronósticos que puedan predecir un mejor resultado tras la cirugía a largo plazo, para las mediciones GII-LP y pérdida PO se analizaron las siguientes variables:

- a. El sexo de los pacientes
- b. La edad de los pacientes: si eran \leq de 45 años o $>$ de 45 años
- c. Antecedente de consumo de nuez de betel: La nuez de betel puede inducir una fibrosis submucosa intraoral que contribuya la trismus
- d. Localización inicial del tumor en la cavidad oral u orofaringe
- e. Estadaje del tumor según TNM, séptima edición
- f. Si la resección inicial del tumor incluía alguna de las siguientes: maxilectomía, mandibulectomía segmentaria, mandibulectomía marginal, mucosa yugal o piel.
- g. Haber realizado tratamiento con radioterapia
- h. DII-PO: si era \leq a 10mm o $>$ de 11mm
- i. Complicaciones postoperatorias en la zona receptora del colgajo

5.5 ANALISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra utilizando la media con desviación estándar para las variables cuantitativas y frecuencias absolutas para las variables cualitativas. Se evaluó si habían diferencias estadísticamente significativas entre la ganancia interincisal a largo plazo y la pérdida postoperatoria interincisal y las variables clínicas estudiadas descritas en los objetivos 3 y 4. Para las comparaciones se usó el Test U de Mann Whitney para las variables categóricas binarias y el Test de Kruskal-Wallis para las variables con más de dos categorías. El análisis estadístico fue realizado por el Departamento de Bioestadística del VHIR (Vall d'Hebrón Institut de Recerca) empleando el programa estadístico sTata 13.1. La significación estadística fue establecida con una p de 0,05.

6.0 RESULTADOS

Un total de 78 pacientes fueron intervenidos para liberación del trismus y reconstrucción microquirúrgica entre el 2004 y el 2014. Tras aplicar los criterios de inclusión y de exclusión se incluyeron en el estudio 40 pacientes. El motivo de exclusión de los 38 pacientes fueron: en 27 pacientes no aparecían registradas en la historia clínica algunas de las mediciones interincisales a estudio, 3 casos presentaban anquilosis de la articulación temporo-mandibular , 4 pacientes desarrollaron un tumor secundario de cabeza y cuello durante el primer año postoperatorio tras la cirugía del trismus, 2 pacientes desarrollaron osteoradionecrosis severa precisando resección y reconstrucción microquirúrgica durante el primer año postoperatorio de la cirugía del trismus, y 2 pacientes se perdieron en el seguimiento (uno de ellos falleció en el postoperatorio inmediato de la cirugía del trismus debido a una complicación de vía aérea).

La gran mayoría de los pacientes eran hombres (n=38). La edad media de los pacientes era de 47,95 años (DE 8,06, Rango 28-62). Treinta y un pacientes tenían historia previa de consumo de nuez de betel. Treinta y seis pacientes fueron diagnosticados previamente con cáncer oral u orofaringe, un paciente tuvo un carcinoma verrucoso y otro paciente presentó una hiperplasia con displasia de alto grado. Todos los pacientes fueron tratados con cirugía como tratamiento primario. Los datos clínicos de los tumores y los tratamientos realizados se presentan en la **Tabla 1**. La dosis media de radiación administrada de forma adyuvante fue de 64,7Gy (Rango 60-67). El tiempo medio de seguimiento fue de 4,8 años (DE 2,4, Rango 2-10,8).

Tabla 1. Características clínicas de los tumores

Localización del tumor^a	N=40
Paladar blando	2
Lengua	1
Mucosa yugal	29
Trígono retromolar	3
Cresta alveolar	3
Labio	2
Estadaje T^a	N=34
T1	4
T2	13
T3	2
T4	15
Estadaje N^a	N=34
N0	22
N1	6
N2b	6
Estadio^a	N=34
I	2
II	8
III	5
IV	19
Resección tumoral^b	N=39
Maxilectomía	17
Mandibulectomía segmentaria	8
Mandibulectomía marginal	14
Resección mucosa yugal	36
Resección de piel	17
Tratamiento adyuvante	N=40
No	12
Radioterapia	10
Radio-quimioterapia	18

^a En 6 casos no se pudo obtener el estadaje del tumor

^b La resección tumoral se pudo obtener en 39 casos. Las intervenciones quirúrgicas combinaron resecciones de diferentes localizaciones anatómicas

Los detalles quirúrgicos del tipo de liberación quirúrgica y reconstrucción se presentan en la **Tabla 2**. Todos los colgajos de partes blandas eran fasciocutáneos. No se utilizó músculo para evitar la contracción postoperatoria. En 2 casos que precisaban

reconstrucción ósea se empleó el colgajo de peroné en un caso y un colgajo paraescapular en el otro. Un total de 48 colgajos fueron usados para reconstruir todos los defectos. Todas las reconstrucciones unilaterales fueron reconstruidas con un único colgajo. En 13 casos la liberación fue bilateral. En 8 de estos casos dos colgajos fueron utilizados, bien de diferentes zonas donantes o de la misma zona donante como explicado en el apartado de Material y Métodos. En los 5 casos restantes de liberación bilateral se empleó un colgajo quimérico basado en dos perforantes tunelizando el pedículo por una incisión vestibular labial. La anchura media de los colgajos fue de 3,98cm y el largo medio fue de 12,06cm.

Tabla 2. Tipo de liberación y reconstrucción

Lateralidad	N=40
Unilateral	27
Bilateral	13
Coronoidotomía	N=40
Si	25
No	15
Tipo de colgajo	N=48
Anterolateral de muslo	11
Sural medial	6
Radial	19
Cubital	7
Lateral de brazo	1
Tibial posterior	1
Peroné	2
Parascapular	1
Liberación y reconstrucción	
Intraoral/Extraoral	N=40
Intraoral	32
Intraoral + Extraoral	8

Los vasos más usados para la anastomosis fueron los temporales superficiales, debido principalmente al uso de vasos cervicales en reconstrucciones previas tras la resección oncológica o falta de disposición de vasos tras la resección tumoral o tratamiento

adyuvante. Los vasos empleados para la anastomosis se describen en detalle en la **Tabla 3.**

Tabla 3. Vasos empleados en la anastomosis microvascular

Arteria	N=48
Temporal superficial	29
Tiroidea superior	4
Facial	13
Cervical transversa	2
Vena	N=48
Temporal superficial	28
Facial	13
Yugular interna	4
Yugular externa	2
Cervical transversa	1

Un 22,5% (n=9) de los pacientes desarrollaron complicaciones postoperatorias. La tasa de éxito de los colgajos fue del 95,8%. En 4 casos hubo una trombosis venosa y en 2 de ellos se pudo rescatar el colgajo tras realizar trombectomía y nueva anastomosis. Los otros 2 casos no pudieron ser rescatados tras revisión quirúrgica y un segundo colgajo microvascular fue necesario para la reconstrucción del defecto. No hubo ningún caso de trombosis arterial ni de complicaciones en la zona donante. El resto de complicaciones incluyeron infecciones de la zona receptora de cabeza y cuello (n=6), hematoma de la zona receptora (n=1), necrosis de piel facial (n=2) y necrosis parcial del colgajo (n=2).

La media de la distancia interincisal preoperatoria (DII-PO) fue de 8,50mm. Los resultados de la cirugía de liberación en términos de distancia interincisal a corto y largo plazo son presentados en la **Tabla 4.**

Tabla 4. Distancias interincisales previas al tratamiento y tras el tratamiento a corto y largo plazo

Distancia Interincisal	Milímetros (Media ± DE (Rango))
Preoperatoria (DII-PO)	8,50 ± 6,25 (1-25)
Intraoperatoria (DII-IO)	37,75 ± 5,13 (25-46)
Ganancia intraoperatoria (GII-IO)	29,25 ± 8,25 (10-42)
De seguimiento (DII-S)	18,48 ± 8,22 (4-35)
Ganancia a largo plazo (GII-LP)	9,90 ± 7,33 (-3-27)
Pérdida postoperatoria (Pérdida PO)	19,50 ± 8,78 (0-42)

La liberación del trismus consiguió de forma inmediata una media de distancia interincisal intraoperatoria de 37,75mm, con una media de ganancia interincisal intraoperatoria de 29,25mm. Tras la liberación inmediata un 67,5% de los pacientes (n=27) pudieron alcanzar una DII-IO > 35mm. En el 32,5% restante (n=13) la DII-IO se mantuvo ≤ 35mm. Durante el seguimiento se detectó que el 66,2% del incremento de distancia interincisal ganada en la cirugía se perdió debido a una recurrencia del trismus a pesar de la cirugía realizada. La distancia interincisal de seguimiento media fue de 18,48mm y la ganancia interincisal a largo plazo media tras el tratamiento fue de 9,90mm. Todos los pacientes tratados presentaron una distancia interincisal de seguimiento ≤ 35mm.

Los resultados del análisis estadístico entre la ganancia interincisal a largo plazo (GII-LP) y pérdida postoperatoria (pérdida PO) con las diferentes variables a estudio se muestran en las **Tabla 5** y **Tabla 6**.

Tabla 5. Análisis de resultados a largo plazo con las variables preoperatorias

Variable	GII-LP,mm (media±DE)	p	Pérdida-PO,mm (media±DE)	p	N
Sexo					40
Hombre	10,39±7,18	0,0810	18,42±8,16	0,1711	38
Mujer	0,50±0,71		31,99±15,56		2
Edad (años)					40
≤ 45	9,06±6,13	0,6374	20,31±9,99	0,5894	16
> 45	10,46±8,11		18,21±7,99		24
Nuez de Betel					40
Sí	10,19±7,29	0,3212	18,19±7,64	0,2839	31
No	8,89±7,82		22,00±12,02		9
Localización del cáncer					40
Paladar blando					
Sí	7,50±10,61	0,8273	25,00±7,07	0,2498	2
No	10,03±7,29		18,74±8,83		38
Lengua					
Sí	11,00±7,03	0,7608	31,00±11,43	0,1081	1
No	9,87±7,42		18,74±8,68		39
Mucosa yugal					
Sí	10,48±7,89	0,6051	17,72±8,31	0,2363	29
No	8,36±5,59		22,55±9,44		11
Trígono retromolar					
Sí	8,75±6,08	0,8741	14,75±5,12	0,1751	3
No	10,03±7,52		19,53±9,02		37
Cresta alveolar					
Sí	4,67±7,23	0,3024	27,33±12,70	0,2072	3
No	10,32±7,27		18,38±8,27		37
Labio					
Sí	8,50±2,12	0,5749	23,00±7,07	0,5339	2
No	9,97±7,51		18,84±8,89		38
Estadío					34
I	18,50±12,02	0,3349	1,50±2,12	0,0369	2
II	12,00±7,45		15,38±8,62		8
III	10,40±6,11		22,00±6,32		5
IV	7,68±6,14		22,58±7,32		19
Resección tumoral					39
Maxilectomía					
Sí	6,47±6,97	0,0184	23,06±7,54	0,0438	17
No	12,19±6,72		16,76±8,69		22
Mandibulectomía segmentaria					
Sí	4,88±6,17	0,0616	20,00±2,20	0,8858	8
No	10,90±7,17		19,47±9,75		31
Mandibulectomía marginal					
Sí	9,71±6,23	0,7962	19,00±8,96	0,7616	14
No	9,58±8,03		19,92±8,70		25
Mucosa yugal					
Sí	9,67±7,37	0,7709	18,69±8,71	0,1191	36
No	9,33±6,66		26,33±7,23		3
Piel					
Sí	6,82±5,00	0,0212	21,76±4,31	0,0650	17
No	11,82±8,02		17,36±10,78		22
DII- PO					40
≤ 10mm	11,10±7,26	0,0764	20,9±8,27	0,0320	30
> 10mm	6,30±6,60		13,50±8,25		10
Radioterapia					40
Sí	8,89±6,97	0,3065	22,14±7,27	0,0010	28
No	12,25±7,91		11,83±7,91		12

Tabla 6. Análisis de resultados a largo plazo con las variables operatorias de la cirugía de liberación y reconstrucción del trismus

Variable	GII-LP,mm (media±DE)	p	Pérdida-PO,mm (media±DE)	p	N
Coronoidotomía					40
Sí	11,56±6,98	0,1067	19,68±	0,5471	25
No	7,13±7,27		18,00±		15
Lateralidad					40
Unilateral	9,63±7,82	0,8053	19,30±	0,7833	27
Bilateral	10,46±6,45		18,54±		13
Intraoral/Extraoral					40
Intraoral	10,75±7,68	0,0774	18,25±	0,2633	32
Intraoral + Extraoral	6,50±4,63		22,25±		8
Tipo de colgajo					40
Anterolateral de muslo					
Sí	8,80±6,14	0,5617	19,80±5,33	0,7781	10
No	10,27±7,74		18,80±9,73		30
Sural medial					
Sí	7,33±6,12	0,3816	24,50±6,02	0,0483	6
No	10,35±7,51		18,09±8,90		34
Radial					
Sí	11,25±7,66	0,5327	16,56±10,03	0,1981	16
No	9,00±7,11		20,71±7,61		24
Cubital					
Sí	14,14±7,47	0,0768	17,14±7,56	0,5092	7
No	9,00±7,08		19,45±9,07		33
Lateral de brazo					
Sí	20,00±0,0	0,1919	10,00±0,0	0,2240	1
No	9,64±7,23		19,28±8,77		39
Tibial posterior					
Sí	13,00±0,0	0,4864	26,00±0,0	0,3179	1
No	9,82±7,41		18,87±8,82		39
Peroné					
Sí	6,50±9,19	0,6402	31,00±15,56	0,1711	2
No	10,08±7,32		18,42±8,16		38
Parascapular					
Sí	-3,00±0,0	0,0898	18,00±0,0	0,7612	1
No	10,23±7,11		19,08±8,90		39
Complicaciones postoperatorias					40
Sí		0,5259	20,44±9,23	0,3986	9
No	11,78±10,11 9,35±6,42		18,65±8,76		31

Cuando analizamos la ganancia interincisal a largo plazo encontramos que los pacientes que habían recibido maxilectomías previas y resecciones tumorales que incluían piel externa tenían un peor resultado estadísticamente significativo. Los

pacientes en los que se realizó previamente resecciones mandibulares segmentarias, pacientes mujeres, los que presentaban una distancia interincisal preoperatoria $>10\text{mm}$, en los que se realizó una liberación del trismus que incluía piel externa o se realizó la reconstrucción del trismus con un colgajo paraescapular tendían a tener menor ganancia interincisal a largo plazo, sin llegar a tener significación estadística. Los pacientes reconstruidos con colgajos cubitales tendieron a tener una mayor GII-LP sin llegar esta diferencia a ser estadísticamente significativa. No había diferencias estadísticamente significativas en la ganancia interincisal a largo plazo en función del estadio tumoral o si el paciente había recibido previamente radioterapia.

La pérdida postoperatoria fue significativamente mayor en los tumores con estadios elevados, pacientes que recibieron una maxilectomía previa, radioterapia previa, una distancia interincisal preoperatoria $\leq 10\text{mm}$ y en los pacientes en los que se realizó un colgajo sural para la reconstrucción del trismus. Las resecciones tumorales que incluyeron piel externa tendían a tener una mayor pérdida postoperatoria pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias significativas en la pérdida postoperatoria en función del sexo del paciente o si la reconstrucción tras la liberación incluía o no piel externa.

No se identificaron diferencias significativas en la ganancia interincisal a largo plazo ni en la pérdida postoperatoria cuando se compararon las variables edad, consumo de nuez de betel, localización del tumor, si se realizó coronoidotomía, si la liberación del trismus fue uni o bilateral o si el paciente presentó complicaciones postoperatorias.

7.0 DISCUSSION

7.1 JUSTIFICACION DEL TIPO DE CIRUGIA RESPECTO A OTROS TRATAMIENTOS

El trismus es una secuela importante tras el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello, especialmente en el cáncer localizado en la cavidad oral y orofaringe, con una incidencia tras el tratamiento en estas localizaciones de hasta un 65,4% (8)-72,8%(9). Está demostrado el impacto que esta secuela tiene sobre estos pacientes y como afecta de forma negativa su calidad de vida(30)(31)(32)(33), relacionando una disminución de la apertura oral con dificultad en la masticación y una limitación en la ingesta oral. Estos pacientes además pueden presentar dificultad para mantener una correcta higiene oral, aumentando el riesgo de caries, infecciones dentales u osteoradionecrosis. Una limitación en la apertura oral también dificultará el seguimiento oncológico mediante exploración de la cavidad oral, pudiendo dificultar la identificación de posibles recidivas o segundos tumores primarios en estadios iniciales.

En una era donde las estrategias terapéuticas oncológicas continúan avanzando alargando la vida de estos pacientes, el éxito del tratamiento no debe sólo medirse en términos de supervivencia, sino que además se debe poner especial atención en el manejo de los efectos secundarios del tratamiento y su morbilidad a largo plazo. Así pues, en el seguimiento de los pacientes tratados de cáncer de cabeza y cuello es

importante detectar qué pacientes desarrollan trismus para poder ofrecer alternativas terapéuticas que intenten mejorar la apertura oral.

El trismus causado tras el tratamiento del cáncer oral y orofaringe se produce por una fibrosis instaurada tras el tratamiento, pudiendo ser de origen multifactorial. La mayoría de estos pacientes han recibido tratamiento multidisciplinar con técnicas que implican más de una modalidad terapéutica. La fibrosis producida tras la cirugía tiene un rol importante. Aquellas reconstrucciones realizadas en localizaciones de riesgo como el trígono retromolar o la mucosa yugal, que no aporten suficiente tejido vital tanto en superficie como en profundidad, inducirán una cicatrización por segunda intención creando una retracción de los tejidos y pudiendo causar así una restricción en la apertura oral.

Otro factor clave en el desarrollo del trismus es el síndrome de la fibrosis radioinducida(68), definida como el cambio patológico a una fibrosis esclerosada del tejido tras haber sido expuesto a radioterapia. Son estos cambios fibróticos en la musculatura de la masticación juntamente con una mayor fibrosis profunda y/o superficial producida tras la cicatrización quirúrgica, la causa principal del trismus en estos pacientes. La extensión de esta fibrosis, la madurez del tejido fibrosado y el tiempo desde la instauración del trismus serán factores determinantes para seleccionar qué pacientes serían candidatos a un tratamiento quirúrgico más agresivo.

Estos pacientes podrían realizar inicialmente tratamiento con rehabilitación con ejercicios de apertura pero un vez instaurada una fibrosis extensa y madura, los ejercicios únicamente aportarían un efecto de “estiramiento” de la cicatriz, sin eliminar

el problema. Esto explicaría la persistencia del trismus en hasta un 38-78% de los casos tras la rehabilitación descrita por Bouman(66), o la dificultad de poder aumentar 5mm o más la apertura oral sólo con ejercicios si el tiempo entre la rehabilitación y la instauración del trismus aumenta(47). La eliminación o liberación de toda esta fibrosis y la reconstrucción aportando tejido microvascularizado para reconstruir el defecto de gran tamaño que esto produce, sería la única forma en la que anatómicamente se pudiese intentar corregir el problema aportando tejido con menor riesgo de retracción secundaria.

Realizar únicamente una coronoidectomía para corregir el trismus tras el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello fue publicado por Bhrany(56). En 18 pacientes describieron con esta técnica una mejoría media en la apertura oral de 21,8mm, presentando todos los pacientes una apertura oral tras el tratamiento ≥ 35 mm. Hay que tener en cuenta que sólo 9 de estos pacientes realizaron tratamiento con cirugía y radioterapia, y el resto recibieron sólo radioterapia. Las cirugías fueron amigdalectomías y parotidectomías en 2 y 3 casos respectivamente, y 4 fueron maxilectomías. La cirugía tras una amigdalectomía o parotidectomía no tienden a producir una fibrosis profunda o severa. Esto se ve reflejado en la media de la distancia interincisal preoperatoria de su serie que fue de 16,1mm, indicando que los pacientes no presentaban un trismus severo. Es esperable entonces que esta serie presente resultados mejores que la nuestra a pesar de recibir una cirugía menos agresiva, ya que el perfil de paciente es diferente y las necesidades para realizar una liberación completa serán también diferentes, siendo una coronoidectomía insuficiente para la corrección quirúrgica de un trismus severo.

El concepto de liberación del trismus y reconstrucción con colgajos microvasculares ha sido publicado con buenos resultados en pacientes que sufren de fibrosis oral submucosa(58)(57)(53)(65)(64). En esta patología se produce una inflamación crónica y fibrosis progresiva de los tejidos submucosos (lámina propia y tejidos conectivos profundos), siendo considerada como una enfermedad premaligna con potencial de transformación maligna a los 10 años de un 1,9-7,6%(69)(70)(71)(72). El principal factor etiológico es el consumo de nuez de betel, potente cancerígeno consumido muy frecuentemente en el sudeste asiático. El estudio de Chan(58) realizado en 92 pacientes con trismus por fibrosis oral submucosa sometidos a cirugía de liberación del trismus y reconstrucción microquirúrgica, publicó una ganancia interincisal a largo plazo de 13,9mm, con una recurrencia del trismus del 48% de la apertura oral ganada intraoperatoriamente.

Estos resultados son esperablemente mejores que los presentados en nuestra serie, y podría explicarse por la diferencia en la naturaleza del trismus de las dos series. Los pacientes con fibrosis oral submucosa presentan una fibrosis relativamente superficial comparada con la fibrosis producida tras el tratamiento quirúrgico del cáncer oral, siendo más sencilla la liberación quirúrgica. Además ninguno de estos pacientes ha sido previamente irradiado produciendo una fibrosis de la musculatura masticatoria. Esto estaría reflejado por la distancia interincisal media de 13,8mm de los pacientes del estudio de Chang, un trismus menos severo que la media de nuestros pacientes (media de 8,5mm). Es esperable entonces que la cirugía del trismus y reconstrucción microquirúrgica presente mejores resultados en pacientes con fibrosis oral submucosa que en los pacientes tras el tratamiento del cáncer oral.

7.2 RESULTADOS DE LA CIRUGIA TRAS EL TRATAMIENTO DEL CANCER ORAL Y OROFARINGE

Los resultados de la cirugía de liberación de trismus y reconstrucción microquirúrgica tras el tratamiento de cáncer de cabeza y cuello han sido únicamente publicados en 2 artículos en la literatura actual(60)(61). El resumen de los resultados de estos artículos comparados con nuestra serie se han sintetizado en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Estudios de liberación y reconstrucción de trismus tras el cáncer de cabeza y cuello:

ESTUDIO	N	LOCALIZACIÓN DEL CANCER	ESTADIO	CIRUGIA PREVIA	RADIOTERAPIA PREVIA	LIBERACIÓN DE TRISMUS	RECONSTRUCCION	DIH-PO media (mm)	DIH-IO media (mm)	DIH-S media (mm)	GH-LP media (mm)	SEGUIMIENTO (años)
LEE et al 2012	26	ORAL; Mucosa yugal (n=18) Cresta alveolar (n=2) Labio (n=0) Paladar (n=2) Lengua (n=3)	I: n=2 II: n=4 III: n=1 IV: n=13 NA: n=5	100%	44%	Resección cicatricial + miotomía + coronoidectomía	Colgajo Microvascular (n=23) Injerto de Piel (n=3)	11,7	NA	22,7	11,6	1,04
MARDINI et al 2006	11	ORAL	NA	100%	73%	Resección cicatricial + miotomía + coronoidectomía	Colgajo Microvascular: ALJ n=6 Radial n=9 Peroné n=1	3,1	33,4	18,9	15,8	1,89
De Pablo et al	40	ORAL: n= 38 Lengua (n=2) Mucosa yugal (n=29) Trígono retromolar (n=3) Cresta alveolar (n=3) Labio (n=2) OROFARINGE: n=2 Paladar blando (n=2)	I: n=2 II: n=8 III: n=5 IV: n=19	100%	70%	Resección cicatricial + miotomía +/- coronoidectomía (realizada en 62,5% casos)	Colgajo Microvascular: ALJ n=11 Sural n=6 Radial n=19 Cubital n=7 Lateral de brazo n=1 Tibial posterior n=1 Peroné n=2 Paraescapular n=1	8,5	37,75	18,48	9,90	4,80

NA= no aplicable

La serie de Mardini son pacientes tratados por el mismo equipo del Chang Gung Memorial Hospital desde 1999 hasta el 2003. Comparada con las series de Lee et al y Mardini et al, nuestro estudio es el que ha incluido un mayor número de pacientes, así como un tiempo de seguimiento más largo con diferencia. Los 3 estudios muestran una población bastante homogénea. Los tumores estaban localizados en la cavidad oral en su gran mayoría, siendo la sublocalización más frecuente la mucosa yugal. Principalmente se trataban de tumores en estadio avanzado (estadio IV). Todos los pacientes habían recibido cirugía previa y la gran mayoría habían realizado radioterapia adyuvante (a excepción de la serie de Lee et al. en la que sólo el 44% de estos pacientes habían recibido radioterapia). En las 3 series los pacientes presentan un trismus al diagnóstico definido como severo (DII-PO <10-15mm)(73)(74), presentando la serie de Mardini pacientes con un trismus especialmente severo.

7.3 TECNICA DE LIBERACION DE TRISMUS Y RESULTADOS INMEDIATOS INTRAOPERATORIOS

La técnica de liberación del trismus es muy similar: resección de la cicatriz más miotomía y coronoidectomía en todos los casos de la serie de Lee y Mardini, y añadiendo una coronoideotomía en el 62,5% de los casos en nuestra serie. El objetivo intraoperatorio en los tres estudios fue intentar conseguir una DII-IO mayor a 35mm, escalando la agresividad de la liberación hasta conseguir el resultado. En el estudio de Mardini todos los pacientes precisaron de coronoidectomía ya que ninguno alcanzó una DII-IO de al menos 35mm únicamente con la resección del tejido cicatricial y la miotomía de la musculatura masticatoria. Aun así, ninguno de sus pacientes consiguió una DII-IO mayor a 35mm. Todas sus liberaciones y reconstrucciones fueron

intraorales. Nuestros pacientes precisaron en un 62,5% de los casos asociar una coronoidotomía para alcanzar el objetivo de una DII-IO mayor a 35mm, con una DII-IO media ligeramente mayor a la serie de Mardini (37,75mm vs 33,4mm), pudiendo alcanzar una DII-IO >35mm en el 67,5% de los casos. Esto puede deberse a que con los años de experiencia del servicio en esta cirugía, con el tiempo se ha tendido a realizar liberaciones cada vez más agresivas. Estos datos evidencian la severidad del trismus y la extensa fibrosis que presentan estos pacientes, siendo difícil alcanzar una DII-IO >35mm a pesar de una resección con miotomía extensa y coronoidotomía, con liberación uni o bilateral (en el 32,5% de nuestros casos), y precisando en ocasiones (un 20% de nuestros casos), de una resección del tejido extraoral.

Como nota de precaución, no se aconseja realizar una liberación con DII-IO > 40-45mm ya que se ha descrito que estas liberaciones excesivas puede producir una luxación de la articulación temporomandibular bilateral(54), llegando a producirse en un 2,2% de los casos(58), debido una acción no compensada del músculo pterigoideo lateral tras la miotomía del masetero y pterigoideo medial.

7.4 TECNICA DE RECONSTRUCCION

7.4.1 Elección del colgajo

Es esperable que esta gran liberación necesitada cree grandes defectos que no sea posible reconstruir mediante una técnica que no sea un colgajo microvascular. La gran mayoría (excepto 3 casos en la serie de Lee donde se empleó un injerto cutáneo) de los defectos de las 3 series fueron reconstruidos con colgajos microvasculares. Lee no

especifica en su artículo que tipo de colgajos emplea para la reconstrucción, pero tanto en nuestra serie como en la de Mardini, los colgajos más comúnmente utilizados fueron el radial y el ALT. La reconstrucción debe ser customizada para el defecto debiendo elegir el colgajo que mejor cumpla los criterios de reconstrucción en función del volumen y superficie del defecto, si precisa reconstruir tejido intraoral como extraoral o si requiere reconstrucción ósea. Otros factores a tener en cuenta son la morbilidad de la zona donante, la disponibilidad de zonas donantes (ya que estos pacientes pueden llevar reconstrucciones previas tras la ablación tumoral) así como disponibilidad de vasos (previamente usados para reconstrucciones anteriores o no disponibles por tratamientos previos), dando preferencia a colgajos con pedículos largos cuando sea necesario.

El radial (colgajo más empleado en la liberación del trismus en pacientes con fibrosis submucosa oral) presenta unas características idóneas para un reconstrucción en superficie debido a sus características de gran flexibilidad y por ser un colgajo delgado que permite un inset fácil sin producir obstrucción en la mordida. Si la anchura del defecto es menor de 2-3cm, la zona donante del radial puede cerrarse de forma primaria minimizando así la morbilidad de la zona donante. El sacrificio de ambas arterias radiales no ha demostrado tener una morbilidad importante tras la experiencia con más de 1000 radiales realizados por el equipo del Chang Gung Memorial Hospital, siendo el radial bilateral de uso preferencial en casos de reconstrucción bilateral en lugar de dos radiales de la misma zona donante por presentar esta última opción menor morbilidad(54). Como alternativa al radial se empleó en nuestra serie el colgajo sural, cubital o tibial posterior, ya que todos ellos presentan unas características parecidas al radial.

En cambio, cuando el defecto es de mayor volumen, estos colgajos no aportan tejido suficiente para obliterar todo el espacio muerto, dando preferencia al colgajo de ALT. El tejido subcutáneo del ALT es más grueso y más adecuado para este tipo de defectos de alto volumen. También es un colgajo con una gran versatilidad(75), característica que beneficia los casos con un inset tridimensional complejo, como defectos intra y extraorales o defectos intraorales que incluyan resecciones de estructuras múltiples, pudiendo diseñar el colgajo de forma quimérica con más de una isla cutánea basada en diferentes perforantes. El ALT tiene la ventaja también de presentar un pedículo largo como el radial, pero presentando una menor morbilidad en la zona donante. En ningún caso de nuestra serie se obtuvo vasto lateral para obliterar el espacio muerto ya que la reconstrucción con músculo produce una atrofia y retracción posterior aumentando el riesgo de recurrencia del trismus. Unos de los problemas que puede presentar el ALT es el grosor excesivo que tiende a producir interferencias con los molares al cerrar la boca precisando frecuentemente retoques posteriores (58). Este colgajo debería elegirse en pacientes con muslos delgados, o bien levantarse en un plano suprafascial(76) o realizar un desgrase primario o secundario para reducir el grosor. Mencionar que la selección del ALT para esta cirugía puede ser más frecuente en nuestro estudio como en las otras series debido a la característica delgadez de este colgajo en los pacientes de origen asiático, pudiendo presentar problemas de grosor excesivo de forma más frecuente en la población caucásica(77).

7.4.2 Elección de los vasos para anastomosis

Los vasos empleados para la anastomosis microvascular no han sido descritos por los otros artículos publicados en la liberación del trismus tras el tratamiento del cáncer oral.

Con gran diferencia, los vasos más frecuentemente empleados en las anastomosis de nuestra serie fueron los vasos temporales (tanto arteria como vena), empleados en un 60% de los casos. La segunda vaso elegido con más frecuencia fueron los vasos faciales (27% de los casos). Esto difiere del patrón de vasos comúnmente elegidos para las anastomosis tras resecciones tumorales de cabeza y cuello, siendo las preferidas la arteria tiroidea superior o la arteria facial , y las ramas que drenan en el sistema venoso de la yugular interna(78). Los datos recalcan que muchos de estos cuellos son cuellos deplecionados vascularmente, debido a vaciamientos cervicales previos que pueden haber sacrificado estructuras vasculares, el uso de vasos para anastomosis previas en reconstrucciones primarias o la mala calidad de ciertos vasos tras haber recibido radioterapia previa.

En los casos de extensa fibrosis cervical, los vasos temporales suelen estar bien conservados al estar localizados fuera del campo quirúrgico o de irradiación. Estos vasos no suelen ser escogidos como primera opción debido a su recorrido tortuoso, su menor diámetro comparado con los vasos cervicales y mayor tendencia al vasoespasmo. El drenaje venoso de la vena temporal además puede estar comprometido si se ha realizado una ligadura de la vena yugular interna(79). Estas condiciones pueden ser mejoradas mediante una disección intraparotídea de los vasos temporales, aumentando así su diámetro y reduciendo la discrepancia de la anastomosis con los vasos del colgajo así como el vasoespasmo arterial(80).

En nuestra serie los 4 casos de trombosis vascular se produjeron en anastomosis realizadas en vasos temporales. Aunque podría indicar un aumento de riesgo al haber elegido estos vasos, el resultado puede estar sesgado debido a la alta frecuencia de uso de los vasos temporales para las anastomosis. La tasa de éxito de los colgajos fue de un

95,8% en total, considerada una tasa de éxito normal o esperable en la reconstrucción de cabeza y cuello(81) a pesar de haber realizado las anastomosis en los vasos temporales en más de la mitad de los casos, demostrando la fiabilidad de esta técnica en nuestra serie.

7.5 RESULTADOS DE LA CIRUGIA A LARGO PLAZO

Si observamos los resultados de la cirugía a largo plazo podemos ver que la DII-S es similar en los tres estudios, siendo de 18,48mm en nuestra serie, 18,9mm en la de Mardini y 22,7mm en la de Lee. Los resultados a largo plazo de Lee fueron ligeramente mejores, pudiendo ser debido a la mayor DII-PO de sus pacientes que presentaban un trismus un poco menos severo y que sólo el 44% de los pacientes habían recibido terapia multimodal incluyendo radioterapia en comparación con nuestra serie o la de Mardini en las que el 70% y 73% de los pacientes respectivamente habían recibido radioterapia como tratamiento adyuvante. Respecto a la GII-LP nuestros resultados son muy similares a los de Lee con un 9,90mm y 11,6mm respectivamente, y el resultado de la serie de Mardini fue un poco mayor (15,8mm). Esta diferencia podría deberse a que los pacientes de Mardini tenían la menor DII-PO y, a pesar de que la DII-IO tras la liberación fue superior en nuestra serie, tenían más margen de mejora.

Podemos ver que la recidiva del trismus a largo plazo tras la cirugía, a pesar de haber realizado una liberación quirúrgica extensa con reconstrucción microvascular, es un factor muy importante en el resultado final. De la GII-IO conseguida el 66,2% se perdió en nuestros pacientes como consta en el último seguimiento, siendo la recidiva un poco más elevada respecto a la serie de Mardini con una pérdida del 47,9% de la GII-IO. No

es posible calcular la recidiva en los pacientes de Lee ya que su serie no publicó los datos de las DII-IO logradas. Debemos tener en cuenta las diferencias en el tiempo de seguimiento entre nuestra serie y la de Mardini. Es difícil comparar las recidivas ya que los pacientes de Mardini fueron seguidos durante un periodo medio de 1,89 años mientras que en los nuestros la media fue de 4,80 años. El desarrollo de trismus o su recidiva es un proceso dinámico que se instaura a lo largo del tiempo y puede tardar en estabilizarse. Sería esperable entonces que cuanto más tiempo se sigan a los pacientes habrá más posibilidades de detectar estas recidivas, siendo imprescindible un seguimiento a largo plazo de muchos años en los estudios futuros para determinar realmente la efectividad de este tratamiento a largo plazo.

Una posible causa de la recidiva podría ser la “falsa” ilusión de haber realizado una liberación efectiva intraoperatoriamente. A pesar de conseguir una DII-IO $> 35\text{mm}$ en un 67,5% de los pacientes, ninguno consiguió a largo plazo mantener una distancia interincisal $> 35\text{mm}$. Las mediciones intraoperatorias fueron tomadas tras realizar la liberación colocando varios depresores linguales hasta conseguir la máxima apertura para poder medir la DII-IO. Esto podría haber producido un “estiramiento” del tejido fibroso residual dando una falsa medición de la DII-IO realmente conseguida, ya que esa fibrosis residual no es eliminada. Sería más cercano a la realidad si la DII-IO se midiese durante una apertura oral más pasiva durante la cirugía, para poder así valorar de forma más precisa si realmente es necesario realizar una liberación más profunda para conseguir la máxima DII-IO posible.

Sabiendo la alta tasa de recidiva del trismus debería plantearse intentar realizar liberaciones más agresivas o profundas en la medida de lo posible para intentar mejorar

la distancia interincisal a largo plazo contando con la recidiva. De todas formas, es imposible contrarrestar toda la recidiva esperada mediante la liberación extensa. Si prevemos que, como ha pasado en nuestra serie, se pierdan hasta 2cm a largo plazo, no es viable conseguir una DII-IO adecuada que incluya este “margen” de 2cm contando que se perderán en el futuro ya que esto implicaría una DII-IO mucho mayor a 40-45mm, con el riesgo de producir una luxación mandibular.

Otro factor causante de recidiva del trismus descrito en la literatura es la falta de adherencia del paciente a la rehabilitación postoperatoria(57)(58)(63)(54). Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio no hemos podido valorar el riesgo de recidiva respecto al cumplimiento de los pacientes con los ejercicios de rehabilitación. No se ha podido probar la relación real de esta variable con el resultado en los demás estudios. Tampoco hay evidencia sobre la superioridad de determinadas rutinas de rehabilitación(43). Sería prioritario entonces que para intentar mejorar la adherencia se recomendase una rehabilitación accesible física y económicamente para el paciente, fácil de entender y realizar, e instaurarla lo antes posible en el postoperatorio y realizarla a largo plazo.

A pesar que tras la cirugía se ha demostrado una mejoría de la apertura oral los resultados finales de la mejoría a largo plazo de la distancia interincisal son moderados, con una GII-LP media de 9,90mm. Aunque mejorase la DII-S respecto a la DII-IO, tanto en nuestra serie como en la de Mardini todos los pacientes persistían con trismus, y sólo un 14,3% de los pacientes de Lee consiguieron una DII-S > 35mm.

7.6 FACTORES PRONOSTICOS DE RESULTADO

7.6.1 Estadío tumoral inicial

Aquellos casos que fueron diagnosticados de tumores en estadíos avanzados, aunque el estudio no pudo demostrar diferencias respecto a la GII-LP, sí presentaron una mayor recidiva del trismus de forma significativa con una mayor pérdida-PO en estadíos avanzados (22,58mm en estadíos IV vs 1,50mm en estadíos I, $p= 0,0369$). Uno de los criterios más frecuentes para estadiar un tumor de cáncer oral como estadío IV es la afectación de la musculatura masticatoria. Es lógico entonces que en las resecciones de estos tumores o estadíos III en los que se tenga que incluir como margen la musculatura masticatoria, se produzca una fibrosis profunda de estos músculos y como comentado previamente, sea más complejo poder llegar a resecar todo el tejido fibrosado haciendo la recidiva más frecuente.

7.6.2 Resecciones tumorales previas

Los pacientes con maxilectomías previas presentaron peores GII-LP (6,47mm vs 12,19mm, $p=0,0185$) y pérdida-PO (23,06 vs 16,76, $p= 0,0369$), indicando menor ganancia a largo plazo y una mayor tendencia a la recidiva del trismus de forma significativa. Aquellos en los que la ablación tumoral incluyó una mandibulectomía segmentaria tendían también a tener menor GII-LP (4,88mm vs 10,90mm, $p= 0,0616$), pero la potencia del estudio no consiguió demostrar diferencias significativas. Estos resultados se podrían explicar por el grado de fibrosis más profunda que pueden producir estas cirugías, haciendo que la liberación sea más difícil. Las resecciones de

maxilar suelen incluir las apófisis pterigoides donde se inserta la musculatura pterigoidea, y en las mandibulectomías segmentarias es común tener que desinsertar el músculo pterigoideo medial y el masetero. Esto induce una fibrosis profunda a nivel de la musculatura masticatoria, que técnicamente es más difícil de resear completamente comparado con la fibrosis más superficial que se produce por ejemplo durante una resección de la mucosa yugal.

Los pacientes con resecciones tumorales que incluyeron piel externa también presentaron significativamente menor GII-LP (6,82mm vs 11,82mm, $p=0,0212$), así como una mayor tendencia a la recidiva del trismus con una Pérdida-PO de 21,76mm vs 17,36mm ($p=0,0650$), sin llegar a ser estadísticamente significativo. De los pacientes en los que se había realizado una resección de piel externa sólo en un 41,2% ($n=7$) se realizó durante de cirugía de trismus una liberación intra y extraoral que incluyese la cicatriz de la piel, mientras los 10 pacientes restantes recibieron sólo una liberación intraoral. Esto podría ser una de las causas del peor resultado a largo plazo ya que quizás estos pacientes que podían presentar fibrosis de piel externa debido al uso de cierre directo, colgajos locales o bien contractura de colgajos microvasculares previos, se podrían haber beneficiado de una liberación mayor que incluyese la fibrosis extraoral.

Ni el estudio de Lee ni el de Mardini analizó los resultados de la cirugía en función de las características oncológicas previas como el estadio tumoral ni las resecciones previas que habían recibido los pacientes, no pudiendo hacer una comparación con nuestros resultados en cuanto a estas variables.

7.6.3 Tratamiento previo con radioterapia

Observamos tras el análisis que los pacientes que habían realizado tratamiento con radioterapia presentaron de forma significativa un mayor riesgo de recidiva del trismus con una mayor pérdida-PO (22,14mm vs 11,83mm, $p=0,0010$). Se identificó también que estos pacientes tendían a presentar una menor GII-LP (8,89mm vs 12,25mm, $p=0,3065$), sin tener nuestro estudio suficiente potencia para que las diferencias fueran significativas.

De forma similar el estudio de Mardini observó una clara tendencia a peores resultados en los pacientes radiados, sin llegar a ser estas diferencias significativas ($p=0,2$), en la mejoría de la DII tras la cirugía en los pacientes irradiados versus no irradiados (14,3mm vs 19,6mm), y en la recidiva del trismus (16,6mm en los radiados vs 8,7mm en los no radiados). En cambio el estudio de Lee no demostró esta tendencia a presentar menor ganancia interincisal entre los pacientes que habían recibido radioterapia y los que no.

La importancia de la radioterapia en el desarrollo del trismus en los pacientes de cabeza y cuello ha sido ampliamente descrita en la literatura, mencionando como causa etiológica principal el efecto fibrótico severo que tiene la radiación sobre las estructuras musculares masticatorias como el pterigoideo medial o el masetero(25)(28)(27)(29). De forma similar a la fibrosis quirúrgica, la afectación fibrótica radioinducida sobre este lecho profundo será difícil de reseca de forma completa con mayor riesgo de recidiva a largo plazo y resultados más discretos.

7.6.4 Distancia interincisal preoperatoria o severidad del trismus

Los pacientes con un trismus severo con DII-PO ≤ 10 mm presentaron de forma significativa un mayor riesgo de recidiva del trismus con mayor pérdida-PO (20,9mm vs 13,5mm, $p=0,032$). No obstante, aunque el estudio no tuvo suficiente potencia estadística para detectar diferencias significativas, sí había una clara tendencia a una mayor GII-LP en los pacientes con DII-PO ≤ 10 mm (11,10mm vs 6,30mm, $p=0,0764$).

Esto indicaría que podrían ser estos pacientes con un trismus más severo los que podrían beneficiarse más de la cirugía ya que tienen más margen de mejoría por presentar una DII-PO menor a pesar de esperar una recidiva mayor del trismus. El estudio de Lee sí pudo demostrar que efectivamente los pacientes con un trismus más severo, en su caso ≤ 15 mm, presentaban una mayor ganancia interincisal tras la cirugía (14,6mm vs 4,3mm, $p=0,037$). Sus resultados evidenciaban que estos pacientes son los que tiene más margen de mejoría por presentar un estado basal más grave. En cambio, los pacientes con un trismus más moderado se beneficiaban poco de esta cirugía, aconsejando un enfoque inicial más conservador para estos pacientes.

7.6.5 Consumo de nuez de betel

Nuestro estudio no observó diferencias en el resultado a largo plazo en función del antecedente del consumo de nuez de betel. La nuez de betel produce una fibrosis submucosa más superficial comparada con la radioterapia o determinados tipos de cirugía sobre el cáncer oral/orofaríngeo. Es de suponer entonces que una liberación quirúrgica del tejido más profundo como factor causal etiológico de ésta última entidad

incluiría también la resección del tejido fibroso superficial causado por la nuez de betel, explicando la posible similitud de resultados entre los que consumían la nuez o no.

7.6.6 Localización del tumor inicial

La localización inicial del tumor tampoco mostró diferencias en el resultado a largo plazo, a diferencia del tipo de resección que se realizó en la ablación oncológica. Esto podría ser porque diferentes localizaciones pueden hacer que ciertas estructuras “de riesgo” para el desarrollo del trismus tengan que ser reseçadas, siendo más relevante para el resultado qué estructura está relacionada con la resección en lugar de la localización del tumor en sí. Por ejemplo, una resección maxilar o resección de la piel puede ser necesario tanto en un tumor de cresta alveolar ,trígono retromolar o mucosa yugal. Debido a la heterogeneidad de resecciones combinables para cada localización, precisaríamos de un tamaño muestral mucho mayor para detectar si existe una relación entre el resultado y la localización tumoral.

7.6.7 Tipo de liberación quirúrgica del trismus

Los resultados del estudio no mostraron relación entre el resultado de la cirugía a largo plazo en función del tipo de liberación quirúrgica efectuada. No hubo diferencias en GII-LP ni pérdida-PO en función de la realización o no de coronoidotomía o si la liberación había sido unilateral o bilateral. En los estudios de Mardini y de Lee todos los pacientes recibieron coronoidectomías, y los resultados no fueron analizados en función de la lateralidad de la liberación del trismus. Es difícil establecer alguna conclusión sobre qué tipo de liberación quirúrgica sería más efectiva de forma global, ya que en

nuestra serie se escaló intraoperatoriamente la agresividad de la liberación en función de los hallazgos intraoperatorios, con el objetivo de obtener una DII-IO > 35mm. Podría pasar que los pacientes con trismus menos severo presentaran habiendo realizado simplemente una resección de la fibrosis, un resultado similar final a un paciente con trismus severo tras la liberación con miotomía y coronoidotomía asociada a liberación bilateral. Estos resultados indicarían que si el tipo de liberación se realiza de forma individualizada y efectiva según la necesidad, existirían otros factores que pueden influencian en el resultado final a largo plazo.

Sí se observó al analizar los datos una tendencia a presentar una mayor GII-LP en los pacientes que recibieron una liberación intraoral y extraoral (10,75mm vs 6,50mm, $p=0,0774$), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa. Debería entonces evaluarse bien de forma preoperatoria la existencia de una posible fibrosis externa también, y valorar en estos pacientes la necesidad de realizar una resección extensa que incluyese también la fibrosis cutánea para mejorar los resultados a largo plazo.

7.6.8 Tipo de colgajo empleado tras la liberación del trismus

En nuestro estudio observamos que los pacientes en los que se realizó la reconstrucción del trismus con un colgajo sural presentaron de forma significativa una mayor recidiva del trismus (24,5mm vs 18,09mm), sin identificar peores resultados a largo plazo estadísticamente significativos con los demás colgajos. Este hallazgo sería bastante sorprendente y quizás podría explicarse por una tendencia a mayor retracción de este colgajo con el tiempo comparado con el resto de colgajos. Esta explicación está basada en un hallazgo subjetivo tras la gran experiencia acumulada en el Chang Gung

Memorial, sin existir evidencia actual en la literatura que respalde este dato. De forma también sorprendente el colgajo cubital tendió a presentar mayor GII-LP sin ser esta diferencia significativa (14,14mm vs 9,0mm, $p=0,0768$), sin poder explicar este hallazgo debido a la similitud de las características de este colgajo con el colgajo radial en cuanto a grosor y flexibilidad. El colgajo paraescapular presentó también una tendencia a obtener menor GII-LP sin ser significativo ($p=0,0898$). El único paciente en el que se realizó este colgajo de hecho presentó una pérdida de DII comparada con la DII-PO. Al ser sólo un paciente el que recibió un colgajo paraescapular estos resultados podrían ser mera coincidencia.

En el estudio de Mardini se publicó que no había diferencias según el tipo de colgajo empleado. Tanto en nuestra serie como en la de Mardini los colgajos usados con más frecuencia con diferencia fueron el radial y el ALT, con una baja prevalencia y heterogeneidad del resto de colgajos, siendo difícil identificar diferencias entre ellos con el tamaño muestral actual. Es importante recalcar la necesidad de seleccionar el colgajo en función del defecto a reconstruir siendo, al igual que el tipo de liberación, una decisión personalizada. No se podría esperar por ejemplo para un defecto de gran volumen el mismo resultado si se realizase un colgajo radial o un ALT. Debido a que la decisión de qué colgajo se emplea es variable en función del caso, es difícil determinar de forma global si existe un determinado colgajo “ideal” para este tipo de cirugía.

En el estudio de Lee sí se observó que los pacientes tratados con colgajos microvascularizados presentaron mayor ganancia interincisal comparado con los que se reconstruyeron con injertos libres de piel (12mm vs 9mm, $p=0,748$), siendo las diferencias no significativas debido al bajo número de pacientes en los que se realizó un

injerto de piel (n=3). Estos resultados además estarían sesgados, ya que los pacientes que recibieron un injerto de piel presentaban menor trismus que los que recibieron un injerto microvascular (22,7mm vs 9,6mm), no pudiendo ser equiparables la eficacia de las dos técnicas.

7.6.9 Complicaciones postoperatorias

Finalmente los pacientes que desarrollaron complicaciones posteriores en el postoperatorio no presentaron diferencias en el resultado a largo plazo comparado con los que no desarrollaron complicaciones. En cambio en el estudio de Lee los pacientes con complicaciones sí presentaron una clara tendencia a una acabar con una menor ganancia interincisal (6,8mm vs 15,7mm, $p=0,05$). Este estudio presentó una tasa de complicaciones más alta (46,2%) comparada con nuestra serie 22,5%. Quizás las diferentes prevalencias y un tamaño muestral pequeño impidiesen identificar diferencias respecto a la variable complicaciones en nuestro estudio. En función de los resultados de Lee, sería esperable que los pacientes con fallos parciales de colgajos, infecciones y hematomas presentasen una fibrosis posterior que redujese el beneficio de la cirugía de liberación, explicando los peores resultados.

7.7 MORBILIDAD DE LA CIRUGIA

Las complicaciones postoperatorias registradas en nuestra serie fueron bajas, con un total de 22,5% (n=9) de complicaciones en los pacientes operados. Todas las complicaciones se desarrollaron en la zona receptora (cabeza y cuello), sin detectar complicaciones en la zona donante del colgajo. La complicación más frecuente fue la

infección del lecho quirúrgico (n=6), que es una de las complicaciones más frecuentes descritas tras la cirugía de cabeza y cuello por contaminación del lecho quirúrgico de la microbiota oral/vía aérea superior. La mitad de los casos infectados se dieron en el contexto de fallo total o parcial del colgajo. El manejo de estas infecciones fue conservador mediante tratamiento con antibiótico. La tasa de complicaciones en la serie de Mardini fue similar, de un 18,2% (n=2), mientras que en la serie de Lee la tasa de complicaciones fue bastante más elevada con un 46,2% de los pacientes complicados (n=12). Uno de los casos complicados de Mardini también fue por una infección. Lee no especifica en su serie el tipo de complicación que desarrollaron los pacientes y por tanto no disponemos de esta información para comparar ni podemos saber a qué se debió su alta frecuencia de complicaciones postquirúrgicas.

La tasa de éxito de las reconstrucciones fue del 95,6%, considerándose esto una tasa normal de supervivencia de colgajo en microcirugía de cabeza y cuello(81). Mardini también describió una tasa similar con un 93,75% de éxito de la reconstrucción. El artículo de Lee no explica si perdieron o no algún colgajo. Estos datos, considerándose que se trata de pacientes reintervenidos y en gran cantidad irradiados con las dificultades técnicas que puede conllevar durante la anastomosis, son muy positivos teniendo en cuenta la complejidad de los casos y el potencial mayor riesgo de fallo de los colgajos en este escenario.

La tasa de segunda reexploración quirúrgica en nuestra serie fue del 15% (n=6), 4 debido a trombosis vascular precisando trombectomía y reanastomosis, una revisión y evacuación de un hematoma cervical y un desbridamiento de una necrosis parcial del colgajo. La tasa de tercera reexploración quirúrgica fue del 7,5% (n=3), 2 a causa de

una segunda trombosis venosa en la que se acabó retirando el colgajo y realizando un nuevo colgajo microvascular y un desbridamiento de necrosis parcial del colgajo del paciente que había sido previamente reintervenido por un hematoma. A pesar de que la incidencia general de complicaciones y necesidad de reintervención quirúrgica en toda la serie fue baja teniendo en cuenta la dimensión de la cirugía, como podemos ver que una gran proporción de los pacientes que presentaron complicaciones tuvieron que ser reintervenidos en al menos una ocasión (6 de 9 pacientes).

Es muy importante tener en consideración que uno de los casos revisados, pero no incluido en el estudio, falleció en el postoperatorio inmediato por una complicación de la vía aérea. Este fatal desenlace demuestra el riesgo quirúrgico que puede presentar esta cirugía, donde se realizan resecciones amplias que pueden afectar la vía aérea posterior en pacientes ya de por sí de difícil intubación debido al trismus y los antecedentes quirúrgicos. El protocolo en Chang Gung Memorial Hospital es intentar evitar la traqueostomía de entrada en las cirugías de liberación de trismus, manteniendo una intubación prolongada alrededor de 48h tras la cirugía (periodo en el que se esperaba se desarrollasen la gran mayoría de las complicaciones que puedan precisar una reintervención), y reservar la traqueostomía para los casos que claudican tras la extubación. La principal causa de esta actitud más conservadora es la alta incidencia de recurrencias y segundos, terceros y hasta cuartos tumores de cabeza y cuello que presentan estos pacientes por el consumo de la nuez de betel. La recidiva local en estos pacientes está descrita hasta en un 12,6-31,3% de los casos(82)(83) y la frecuencia de segundos , terceros y cuartos primarios a los 10 años de 34,6%, 8,6% y 2,3% respectivamente(84). Dado el riesgo de estos pacientes de presentar nuevos tumores que impliquen grandes resecciones y posiblemente indicación de traqueostomía, se intenta

limitar en lo posible la indicación de traqueostomía en la cirugía del trismus para evitar el riesgo de estenosis traqueal producida tras la realización de traqueostomías de repetición(85).

Tras evaluar estos datos está claro que se debe informar de forma adecuada al paciente de la envergadura de la cirugía, ya que son cirugías de suelen tener muchas horas de duración, la liberación quirúrgica puede ser ardua y puede implicar un ingreso prolongado. Basándonos en los resultados de nuestro estudio, llevado a cabo por un grupo de cirujanos expertos en reconstrucción microquirúrgica, se puede esperar una alta tasa de éxito en la reconstrucción y una baja incidencia de complicaciones. No obstante el paciente ha de ser consciente que un gran número de complicaciones pueden llevar a reexploraciones quirúrgicas. Al ser pacientes con una vía aérea de por sí difícil, se debería informar sobre la posibilidad de traqueostomía en caso de complicaciones o problemas en la extubación.

7.8 PERSPECTIVA DE LA CIRUGIA DESDE EL PUNTO DE VISTA ONCOLOGICO

El balance general entre el beneficio de la cirugía de liberación del trismus y el riesgo de recidiva o segundos primarios ha de ser cuidadosamente evaluado. En nuestro estudio se excluyeron 2 casos por presentar recurrencia del tumor durante el primer año de la cirugía del trismus. De los pacientes que entraron en el estudio un total de 3 pacientes (7,5%) acabaron desarrollando una recidiva de su tumor. El tiempo medio de la recidiva (tanto de los pacientes incluidos como excluidos) fue de 32,6 meses o 2,7

años. Un total de 12 pacientes (30%) presentaron un tumor metacrónico o segundo primario, a una media de 79,1 meses o 6,6 años del tumor primario. En total un 37,5% de nuestros pacientes acabaron desarrollando un segundo evento tumoral de cabeza y cuello. Esta incidencia de recidiva y segundos primarios concuerda con la incidencia descrita en la literatura en este tipo de pacientes con consumo de nuez de betel(82)(83)(84). El riesgo de recidiva tras el cáncer oral y orofaríngeo en una población no endémica de consumo de nuez de betel (donde el tabaco y el alcohol son los principales factores etiológicos del cáncer de cabeza y cuello) se ha descrito un riesgo de recidiva similar, alrededor de un 19% (86)(87), mientras que el riesgo de segundas neoplasias tiende a ser menor comparado con los pacientes consumidores de nuez de betel con una incidencia de 2-10%(88)(89)(90)(86).

A la hora de elegir que pacientes seleccionar para la cirugía y cuando realizarla debemos tener en cuenta este factor ya que los pacientes que desarrollen un segundo evento tumoral podrán presentar empeoramiento del trismus, bien por la recidiva del tumor o asociado al tratamiento que recibirán, disminuyendo así el beneficio conseguido con la cirugía de liberación de trismus, además de consumir un recurso reconstructivo que puede ser necesario para más adelante. Es importante ser cautelosos antes de indicar la cirugía del trismus en pacientes con factores de riesgo de recidiva como pueden ser carcinomas mal diferenciados, estadios avanzados, resecciones con márgenes próximos o en contacto, infiltración linfocelular o perineural, afectación adenopática o con afectación ganglionar extracapsular o pacientes que ya han presentado recidivas. A parte de que el cumplimiento de varios de estos factores pone al paciente en alto riesgo de recidiva, arriesgando el resultado de la cirugía del trismus, también disminuye el pronóstico de vida de estos pacientes.

El riesgo de recidiva tumoral es mayor durante en el primer año tras el diagnóstico del tumor índice, con el 80-90% de las recidivas diagnosticadas en los primeros dos años(86)(87). El estudio de Lee(60) también sugería un punto de corte de 28 meses para identificar el periodo con alto el riesgo de recidiva, sugiriendo demorar la cirugía del trismus hasta pasados los 28 meses del diagnóstico oncológico para evitar un esfuerzo terapéutico innecesario. A pesar de que en nuestra serie la media de tiempo a la recidiva fue un poco más largo (2,7 años), según los datos publicados en la literatura sería recomendable que en los pacientes con un alto riesgo de recidiva tumoral se demorara la cirugía de liberación de trismus por lo menos 2 años, tiempo después del cual el riesgo de recidiva disminuye drásticamente. En casos de bajo riesgo de recidiva o bien trismus muy severos con trismus total e incapacidad de nutrición vía oral, se podría plantear realizar la cirugía de liberación tras el primer año de control oncológico.

La aparición de segundos o terceros tumores sucede de forma estable a lo largo del tiempo, siendo imposible definir un punto de corte a partir del cual se podría considerar seguro realizar la liberación del trismus. Es importante entonces que si se plantea esta cirugía a los pacientes se les avise del riesgo de segundos tumores y sus consecuencias, además de que es altamente recomendable que el paciente cese el consumo de tabaco/alcohol/nuez de betel previamente a la cirugía.

7.9 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Una limitación importante de nuestro estudio fue su carácter retrospectivo con la consecuente dificultad de recoger ciertos parámetros clínicos para incluir los pacientes

en el estudio, disminuyendo así el tamaño de la muestra final. El bajo número de pacientes respecto a la heterogeneidad de las variables a analizar dificulta poder identificar diferencias significativas en los resultados.

Debido a la baja frecuencia de la realización de esta cirugía, se incluyó en el estudio a todos los pacientes operados en el departamento de cirugía plástica y reconstructiva del Chang Gung Memorial Hospital en el margen de tiempo previamente establecido. Esto implica que los pacientes han sido operados por diferentes cirujanos, que presentaron diferentes criterios a la hora de definir tanto la extensión de la liberación quirúrgica como el tipo de colgajo empleado. Esta heterogeneidad de criterio quirúrgico haría más difícil poder establecer conclusiones sobre los resultados.

7.10 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Este estudio aporta un gran valor clínico debido a la práctica ausencia de resultados de esta cirugía publicados en la literatura en el contexto del paciente oncológico (únicamente tres artículos hasta la fecha), siendo nuestra serie la que analiza un mayor número de pacientes y parámetros. Sería necesario un mayor número de publicaciones, preferiblemente con estudios prospectivos con un seguimiento a largo plazo, para aportar a la comunidad científica más conocimiento sobre los resultados de dicha intervención.

Es muy importante destacar que en este estudio así como en los demás publicados, únicamente se ha valorado el éxito de la cirugía en función de la mejoría de la distancia interincisal y a efectos prácticos esto no se puede transferir en una relevancia clínica. El

estudio de Scott et al. (30) demostraba la relación positiva entre la apertura oral y la calidad de vida. Sería de vital importancia para valorar la verdadera eficacia de la cirugía si existiese relación entre la mejoría de la apertura oral y la calidad de vida del paciente. Es imperativo que futuros estudios tengan en cuenta el parámetro de calidad de vida antes y después de la cirugía de liberación para valorar realmente si los pacientes se benefician de dicho procedimiento.

7.11 COMENTARIO FINAL

Los resultados de la liberación quirúrgica y reconstrucción microquirúrgica del trismus causado por el tratamiento del cáncer oral y orofaringe son moderados. A pesar de conseguir una mejoría en la apertura oral de forma inmediata y a largo plazo, el trismus presenta una alta tasa de recidiva.

La cirugía ha demostrado ser segura con una baja tasa de complicaciones. No obstante se trata de una cirugía extensa y técnicamente compleja que no debe ser indicada de forma indiscriminada. Los pacientes deben ser adecuadamente informados de las posibles complicaciones y de las expectativas de los resultados a largo plazo. Los candidatos a esta cirugía deben ser elegidos con cuidado. Deben ser pacientes motivados y comprometidos al seguimiento estrecho y a la realización de rehabilitación postoperatoria, con un buen estado físico que les permita someterse a la intervención así como pacientes con buen pronóstico oncológico y libres de enfermedad durante al menos uno o dos años.

Los pacientes que más podrían beneficiarse de este tratamiento serían aquellos que presentan un trismus más severo con una apertura oral $\leq 10\text{mm}$, ya que son estos pacientes los que tendrían más margen de mejoría para incrementar su apertura oral tras la cirugía. Un trismus tan severo es muy limitante para su calidad de vida, y una moderada mejoría en la distancia interincisal sí podría reflejar una diferencia considerable para este subgrupo de pacientes. Los pacientes con un trismus menos severo, seleccionados de forma adecuada, podrían ser candidatos a esta cirugía siempre teniendo en mente el resultado moderado que se puede obtener con la intervención.

8.0 CONCLUSIONES

1. La cirugía consiguió de forma inmediata mejorar la distancia interincisal intraoperatoria una media de 29,25mm, revirtiendo el trismus en un 67,7% de los pacientes.
2. Esta cirugía presenta unos resultados moderados a largo plazo con una ganancia de distancia interincisal media de 9,90mm, presentando el trismus una recidiva importante. A pesar de conseguir una mejoría de la apertura oral, todos los pacientes siguieron presentando trismus con una apertura oral ≤ 35 mm.
3. Los resultados a largo plazo no mostraron diferencias significativas respecto al tipo de liberación de trismus realizado en función de la asociación o no de coronidotomía, si la liberación había sido unilateral o bilateral o si el tejido liberado incluía solo tejido intraoral o también extraoral. Respecto a la reconstrucción, el único colgajo que demostró inferioridad de resultados en términos de mayor recidiva del trismus de forma significativa fue el colgajo sural.
4. Los factores pronósticos indicadores de peor resultado a largo plazo de forma significativa fueron los pacientes con tumores en estadio avanzado, con

maxilectomías o resecciones de piel externa previas y los pacientes irradiados. Los pacientes con mandibulectomías segmentarias previas tendieron a presentar también peores resultados, sin ser las diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes con trismus $\leq 10\text{mm}$, a pesar de presentar mayor recidiva, presentan más margen de mejoría a largo plazo sin ser las diferencias estadísticamente significativas.

BIBLIOGRAFIA

1. Van Cann EM, Dom M, Koole R, Merkx MAW, Stoelinga PJW. Health related quality of life after mandibular resection for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol.* 2005;41(7):687–93.
2. Lindblom U, Gärskog O, Kjellén E, Laurell G, Levring Jäghagen E, Wahlberg P, et al. Radiation-induced trismus in the ARTSCAN head and neck trial. *Acta Oncol (Madr).* 2014;53(5):620–7.
3. Steiner F, Evans J, Marsh R, Rigby P, James S, Sutherland K, et al. Mouth opening and trismus in patients undergoing curative treatment for head and neck cancer. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2015;44(3):292–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2014.12.009>
4. Dijkstra PU, Huisman PM, Roodenburg JLN. Criteria for trismus in head and neck oncology. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(4):337–42.
5. van der Geer SJ, van Rijn P V., Kamstra JI, Roodenburg JLN, Dijkstra PU. Criterion for trismus in head and neck cancer patients: a verification study. *Support Care Cancer.* 2019;27(3):1129–37.
6. van der Geer SJ, van Rijn P V., Kamstra JI, Langendijk JA, van der Laan BFAM, Roodenburg JLN, et al. Prevalence and prediction of trismus in patients with head and neck cancer: A cross-sectional study. *Head Neck.* 2019;41(1):64–71.
7. Watters AL, Cope S, Keller MN, Padilla M, Enciso R. Prevalence of

- trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review with meta-analysis. *Head Neck*. 2019;41(9):3408–21.
8. Agarwal P, Shiva Kumar HR, Rai KK. Trismus in oral cancer patients undergoing surgery and radiotherapy. *J Oral Biol Craniofacial Res* [Internet]. 2016;6:S9–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jobcr.2016.10.004>
 9. Pantvaitya G, Sivasanker M, Ranganathan P, Pai P DA. Prospective cross-sectional study assessing prevalence and factors affecting trismus after multimodal treatment for oral cancers. *Head Neck*. 2019;Feb(41(2)):286–90.
 10. Lee R, Slevin N, Musgrove B, Swindell R, Molassiotis A. Prediction of post-treatment trismus in head and neck cancer patients. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012;50(4):328–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2011.06.009>
 11. Kamstra JI, Dijkstra PU, Van Leeuwen M, Roodenburg JLN, Langendijk JA. Mouth opening in patients irradiated for head and neck cancer: A prospective repeated measures study. *Oral Oncol* [Internet]. 2015;51(5):548–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.01.016>
 12. van der Geer SJ, Kamstra JI, Roodenburg JLN, van Leeuwen M, Reintsema H, Langendijk JA, et al. Predictors for trismus in patients receiving radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55(11):1318–23.
 13. Owosho AA, Pedreira Ramalho LM, Rosenberg HI, Yom SHK, Drill E, Riedel E, et al. Objective assessment of trismus in oral and oropharyngeal cancer patients treated with intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2016;44(9):1408–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2016.06.008>
 14. Weber C, Dommerich S, Pau HW, Kramp B. Limited mouth opening

- after primary therapy of head and neck cancer. *Oral Maxillofac Surg*. 2010;14(3):169–73.
15. Pauli N, Svensson U, Karlsson T, Finizia C. Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer – a prospective two-year follow-up study. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55(6):686–92.
 16. Jan-Willem G. H. Wetzels, DMD, 1, 2 Matthias A. W. Merckx, DDS, MD, PhD, 1 Anton F. J. de Haan, MSc, 3 Ron Koole, DDS, MD, PhD, 2 Caroline M. Speksnijder, PT P. Maximum mouth opening and trismus in 143 patients treated for oral cancer: A 1-year prospective study. *Head Neck*. 2014;December(36(12)):1754–62.
 17. van der Geer SJ, van Rijn P V., Roodenburg JLN, Dijkstra PU. Prognostic factors associated with a restricted mouth opening (trismus) in patients with head and neck cancer: Systematic review. *Head Neck*. 2020;42(9):2696–721.
 18. Scott B, D’Souza J, Perinparajah N, Lowe D, Rogers SN. Longitudinal evaluation of restricted mouth opening (trismus) in patients following primary surgery for oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2011;49(2):106–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2010.02.008>
 19. Loh SY, Mcleod RWJ, Elhassan HA. Trismus following different treatment modalities for head and neck cancer: a systematic review of subjective measures. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2017;274(7):2695–707.
 20. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2010;18(8):1033–8.
 21. Rapidis AD, Dijkstra PU, Roodenburg JLN, Rodrigo JP, Rinaldo A,

- Strojan P, et al. Trismus in patients with head and neck cancer: Etiopathogenesis, diagnosis and management. *Clin Otolaryngol*. 2015;40(6):516–26.
22. Kraaijenga SAC, Oskam IM, Van Der Molen L, Hamming-Vrieze O, Hilgers FJM, Van Den Brekel MWM. Evaluation of long term (10-years+) dysphagia and trismus in patients treated with concurrent chemo-radiotherapy for advanced head and neck cancer. *Oral Oncol* [Internet]. 2015;51(8):787–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.003>
23. Jeremic G, Venkatesan V, Hallock A, Scott D, Hammond A, Read N, et al. Trismus following treatment of head and neck cancer. *J Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2011;40(4):323–9.
24. Dijkstra PU, Kalk WWI, Roodenburg JLN. Trismus in head and neck oncology: A systematic review. *Oral Oncol*. 2004;40(9):879–89.
25. Kraaijenga SA, Hamming-Vrieze O, Verheijen S, Lamers E, van der Molen L, Hilgers FJ, et al. Radiation dose to the masseter and medial pterygoid muscle in relation to trismus after chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer. *Head Neck*. 2019;41(5):1387–94.
26. Hsieh LC, Chen JW, Wang LY, Tsang YM, Shueng PW, Liao LJ, et al. Predicting the severity and prognosis of trismus after intensity-modulated radiation therapy for oral cancer patients by magnetic resonance imaging. *PLoS One*. 2014;9(3):1–8.
27. Rao SD, Saleh ZH, Setton J, Tam M, McBride SM, Riaz N, et al. Dose-volume factors correlating with trismus following chemoradiation for head and neck cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2016;55(1):99–104.
28. Teguh DN, Levendag PC, Voet P, van der Est H, Noever I, de Kruijf W, van Rooij P, Schmitz PI HB. Trismus in patients with oropharyngeal cancer: relationship with dose in structures of

- mastication apparatus. *Head Neck*. 2008;May(30(5)):622–30.
29. Van Der Molen L, Heemsbergen WD, De Jong R, Van Rossum MA, Smeele LE, Rasch CRN, et al. Dysphagia after chemoradiotherapy Dysphagia and trismus after concomitant chemo-Intensity-Modulated Radiation Therapy (chemo-IMRT) in advanced head and neck cancer; Dose-effect relationships for swallowing and mastication structures. *Radiother Oncol* [Internet]. 2013;106(3):364–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2013.03.005>
 30. Scott B, Butterworth C, Lowe D, Rogers SN. Factors associated with restricted mouth opening and its relationship to health-related quality of life in patients attending a Maxillofacial Oncology clinic. *Oral Oncol*. 2008;44(5):430–8.
 31. Louise Kent M, Brennan MT, Noll JL, Fox PC, Burri SH, Hunter JC, et al. Radiation-induced trismus in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2008;16(3):305–9.
 32. Johnson J, Johansson M, Rydén A, Houltz E FC. Impact of trismus on health-related quality of life and mental health. *Head Neck*. 2015;November(37(11)):1672–9.
 33. Lee LY, Chen SC, Chen WC, Huang BS, Lin CY. Postradiation trismus and its impact on quality of life in patients with head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2015;119(2):187–95. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2014.10.003>
 34. Wei FC, Yazar S, Lin CH, Cheng MH, Tsao CK, Chiang YC. Double free flaps in head and neck reconstruction. *Clin Plast Surg*. 2005;32(3 SPEC. ISS.):303–8.
 35. Urken ML, Buchbinder D, Weinberg H, Vickery C, Sheiner A, Parker R, Schaefer J, Som P, Shapiro A, Lawson W BH. Functional evaluation following microvascular oromandibular reconstruction of

- the oral cancer patient: A comparative study of reconstructed and nonreconstructed patients. *Laryngoscope*. 1991;September(101(9)):935-50.
36. 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;48(1):1–31.
 37. Hogdal N, Juhl C, Aadahl M, Gluud C. Early preventive exercises versus usual care does not seem to reduce trismus in patients treated with radiotherapy for cancer in the oral cavity or oropharynx: A randomised clinical trial. *Acta Oncol (Madr)*. 2015;54(1):80–7.
 38. Loorents V, Rosell J, Karlsson C, Lidbäck M, Hultman K, Börjeson S. Prophylactic training for the prevention of radiotherapy-induced trismus - A randomised study. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(4):530–8.
 39. Rose T, Leco P, Wilson J. The Development of Simple Daily Jaw Exercises for Patients Receiving Radical Head and Neck Radiotherapy. *J Med Imaging Radiat Sci [Internet]*. 2009;40(1):32–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmir.2009.01.002>
 40. Van Der Molen L, Van Rossum MA, Burkhead LM, Smeele LE, Rasch CRN, Hilgers FJM. A randomized preventive rehabilitation trial in advanced head and neck cancer patients treated with chemoradiotherapy: Feasibility, compliance, and short-term effects. *Dysphagia*. 2011;26(2):155–70.
 41. Lee R, Yeo ST, Rogers SN, Caress AL, Molassiotis A, Ryder D, et al. Randomised feasibility study to compare the use of Therabite® with wooden spatulas to relieve and prevent trismus in patients with cancer of the head and neck. *Br J Oral Maxillofac Surg [Internet]*. 2018;56(4):283–91. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.02.012>

42. Sandler ML, Lazarus CL, Ru M, Sharif KF, Yue LE, Griffin MJ, et al. Effects of jaw exercise intervention timing on outcomes following oral and oropharyngeal cancer surgery: Pilot study. *Head Neck*. 2019;41(11):3806–17.
43. Kamstra JI, van Leeuwen M, Roodenburg JL DP. Exercise therapy for trismus secondary to head and neck cancer: A systematic review. *Head Neck*. 2017;January(39(1)):160–9.
44. Tang Y, Shen Q, Wang Y, Lu K, Wang Y, Peng Y. A randomized prospective study of rehabilitation therapy in the treatment of radiation-induced dysphagia and trismus. *Strahlentherapie und Onkol*. 2011;187(1):39–44.
45. Scherpenhuizen A, Van Waes AMA, Janssen LM, Van Cann EM, Stegeman I. The effect of exercise therapy in head and neck cancer patients in the treatment of radiotherapy-induced trismus: A systematic review. *Oral Oncol* [Internet]. 2015;51(8):745–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.05.001>
46. Shao CH, Chiang CC, Huang TW. Exercise therapy for cancer treatment-induced trismus in patients with head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiother Oncol* [Internet]. 2020;151:249–55. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.08.024>
47. Kamstra JI, Roodenburg JLN, Beurskens CHG, Reintsema H, Dijkstra PU. TheraBite exercises to treat trismus secondary to head and neck cancer. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):951–7.
48. Pauli N, Fagerberg-Mohlin B, Andréll P, Finizia C. Exercise intervention for the treatment of trismus in head and neck cancer. *Acta Oncol (Madr)*. 2014;53(4):502–9.
49. King GE, Scheetz J, Jacob RF, Martin JW. Electrotherapy and hyperbaric oxygen: Promising treatments for postradiation

- complications. *J Prosthet Dent.* 1989;62(3):331–4.
50. A.J. L, J.P. S, M. H, J. B, S.J. F. Pilot study of impedance-controlled microcurrent therapy for managing radiation-induced fibrosis in head-and-neck cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 2002;54(1):23–34. Available from: [http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34899646%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016\(02\)02898-5%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=03603016&id=doi:10.1016%2FS0360-3016%2802%2902898-5&atitle=Pilot+stud](http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34899646%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02898-5%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=03603016&id=doi:10.1016%2FS0360-3016%2802%2902898-5&atitle=Pilot+stud)
 51. Chua DTT, Lo C, Yuen J, Foo YC. A pilot study of pentoxifylline in the treatment of radiation-induced trismus. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 2001;24(4):366–9.
 52. Hartl DM, Cohen M, Juliéron M, Marandas P, Janot F, Bourhis J. Botulinum toxin for radiation-induced facial pain and trismus. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2008;138(4):459–63.
 53. Chang CC, Ng SH, Lam WL, Tsai CY, Chang YM, Wei FC. Using pneumo-computerized tomography as a quantitative assessment of result in submucous fibrosis patients treated with surgical release and free flap reconstruction. *J Craniofac Surg.* 2014;25(6):1943–6.
 54. Chang YM, Deek NF AL, Wei FC. Trismus Secondary Release Surgery and Microsurgical Free Flap Reconstruction After Surgical Treatment of Head and Neck Cancer. *Clin Plast Surg* [Internet]. 2016;43(4):747–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cps.2016.06.002>
 55. Celik N, Wei FC, Chang YM, Yang WG, Chen DJ TC. Squamous cell carcinoma of the oral mucosa after release of submucous fibrosis and bilateral small radial forearm flap reconstruction. *Plast Reconstr*

- Surg. 2002;July(110(1)):34-8.
56. Bhrany AD, Izzard M, Wood AJ, Futran ND. Coronoidectomy for the treatment of trismus in head and neck cancer patients. *Laryngoscope*. 2007;117(11):1952–6.
 57. Chang YM, Tsai CY, Kildal M, Wei FC. Importance of coronoidotomy and masticatory muscle myotomy in surgical release of trismus caused by submucous fibrosis. *Plast Reconstr Surg*. 2004;113(7):1949–54.
 58. Chan RCL, Wei FC, Tsao CK, Kao HK, Chang YM, Tsai CY, et al. Free flap reconstruction after surgical release of oral submucous fibrosis: Long-term maintenance and its clinical implications. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2014;67(3):344–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2013.12.004>
 59. Tsai CC, Wu SL, Lin SL, Ko SY, Chiang WF, Yang JW. Reducing Trismus after Surgery and Radiotherapy in Oral Cancer Patients: Results of Alternative Operation Versus Traditional Operation. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;74(5):1072–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2015.11.034>
 60. Lee YC, Wong TY, Shieh SJ, Lee JW. Trismus release in oral cancer patients. *Ann Plast Surg*. 2012;69(6):598–601.
 61. Mardini S, Chang YM, Tsai CY, Coskunfirat OK, Wei FC. Release and free flap reconstruction for trismus that develops after previous intraoral reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118(1):102–7.
 62. Wei FC, Chang YM, Kildal M, Tsang WS CH. Bilateral small radial forearm flaps for the reconstruction of buccal mucosa after surgical release of submucosal fibrosis: a new, reliable approach. *Plast Reconstr Surg*. 2001;June(107(7)):1679-83.
 63. Lee JT, Cheng LF, Chen PR, Wang CH, Hsu H, Chien SH, et al. Bipaddled radial forearm flap for the reconstruction of bilateral

- buccal defects in oral submucous fibrosis. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2007;36(7):615–9.
64. Tsao CK, Wei FC, Chang YM, Cheng MH, Chwei-Chin Chuang D, Kao HK, et al. Reconstruction of the buccal mucosa following release for submucous fibrosis using two radial forearm flaps from a single donor site. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2010;63(7):1117–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2009.05.047>
65. Huang JJ, Wallace C, Lin JY, Tsao CK, Kao HK, Huang WC, et al. Two small flaps from one anterolateral thigh donor site for bilateral buccal mucosa reconstruction after release of submucous fibrosis and/or contracture. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* [Internet]. 2010;63(3):440–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2008.12.010>
66. Bouman MA, Dijkstra PU, Reintsema H, Roodenburg JLN, Werker PMN. Surgery for extra-articular trismus: A systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;54(3):253–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2015.08.269>
67. de Pablo A, Chen YT, Chen JK, Tsao CK. Trismus surgical release and free flap reconstruction after radiation therapy in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol*. 2018;117(2):142–9.
68. Stubblefield MD. Radiation fibrosis syndrome: Neuromuscular and musculoskeletal complications in cancer survivors. *PM R*. 2011;3(11):1041–54.
69. Cox SC, Walker DM. Oral submucous fibrosis. A review. *Aust Dent J*. 1996;41(5):294–9.
70. Murti PR, Bhonsle RB, Pindborg JJ, Daftary DK, Gupta PC, Mehta FS. Malignant transformation rate in oral submucous fibrosis over a

- 17-year period. Vol. 13, Community Dentistry and Oral Epidemiology. 1985. p. 340–1.
71. PINDBORG JJ, MURTI PR, BHONSLE RB, GUPTA PC, DAFTARY DK, MEHTA FS. Oral submucous fibrosis as a precancerous condition. *Eur J Oral Sci.* 1984;92(3):224–9.
 72. Tang JG, Jian XF, Gao ML, Ling TY, Zhang KH. Epidemiological survey of oral submucous fibrosis in Xiangtar City, Hunan Province, China. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1997;25(2):177–80.
 73. Thomas F, Ozanne F, Mamelle G, Wibault P, Eschwege F. Radiotherapy alone for oropharyngeal carcinomas: the role of fraction size (2 Gy vs 2.5 Gy) on local control and early and late complications. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15(5):1097–102.
 74. Sakai S -I, Kubo T, Mori N, Itoh M, Miyaguchi M, Kitaoku S, et al. A study of the late effects of radiotherapy and operation on patients with maxillary cancer: A survey more than 10 years after initial treatment. *Cancer.* 1988;62(10):2114–7.
 75. Wei F-C, Vivek J, Naci C, Hung-chi C, Chwei-Chin. Have we found an ideal soft-tissue flap An experie.pdf. Vol. 109, Plastic and reconstructive surgery. 2002. p. 2219–26.
 76. Kimura N, Satoh K, Hasumi T OT. Clinical application of the free thin anterolateral thigh flap in 31 consecutive patients. *Plast Reconstr Surg.* 2001;October(108(5)):1197–208.
 77. Achal KS, Farrell C, Smith AB, Mücke T, Mitchell DA, Kanatas AN. Anterolateral thigh skinfold thickness and the European head and neck cancer patient: A prospective study. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2011;39(2):111–2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2010.05.007>
 78. Chung JH, Kim KJ, Jung KY, Baek SK, Park SH, Yoon ES.

- Recipient vessel selection for head and neck reconstruction: A 30-year experience in a single institution. *Arch Craniofacial Surg.* 2020;21(5):269–75.
79. Chia HL, Wong CH, Tan BK, Tan KC, Ong YS. An algorithm for recipient vessel selection in microsurgical head and neck reconstruction. *J Reconstr Microsurg.* 2011;27(1):47–55.
 80. Venkatesh V, Fracol M, Turin S, Ellis M, Alghoul M. Utilization of Intraparotid Segments of Superficial Temporal Vessels for Head and Scalp Free Flap Microanastomosis: A Clinical, Histological, and Cadaveric Study. *J Reconstr Microsurg.* 2020;36(4):253–60.
 81. Copelli C, Tewfik K, Cassano L, Pederneschi N, Catanzaro S, Manfuso A, et al. Gestione del fallimento dei lembi liberi in chirurgia testa-collo. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2017;37(5):387–92.
 82. Liao CT, Chang JTC, Wang HM, Ng SH, Hsueh C, Lee LY, et al. Analysis of risk factors of predictive local tumor control in oral cavity cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(3):915–22.
 83. Liu SA, Wong YK, Lin JC, Poon CK, Tung KC, Tsai WC. Impact of recurrence interval on survival of oral cavity squamous cell carcinoma patients after local relapse. *Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2007;136(1):112–8.
 84. Adel M, Liao CT, Lee LY, Hsueh C, Lin CY, Fan KH, et al. Incidence and outcomes of patients with oral cavity squamous cell Carcinoma and fourth primary tumors a long-term follow-up study in a betel quid chewing endemic area. *Med (United States).* 2016;95(12):1–11.
 85. James P, Parmar S, Hussain K, Praveen P. Tracheal Stenosis after Tracheostomy. *Br J Oral Maxillofac Surg [Internet].* 2021;59(1):82–5. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2020.08.036>
 86. Brands MT, Smeekens EAJ, Takes RP, Kaanders JHAM, Verbeek

- ALM, Merkx MAW, et al. Time patterns of recurrence and second primary tumors in a large cohort of patients treated for oral cavity cancer. *Cancer Med.* 2019;8(12):5810–9.
87. Kissun D, Magennis P, Lowe D, Brown JS, Vaughan ED, Rogers SN. Timing and presentation of recurrent oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma and awareness in the outpatient clinic. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006;44(5):371–6.
88. Sturgis EM, Miller RH. Second primary malignancies in the head and neck cancer patient. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(12):946–54.
89. Batsakis JG. Synchronous and metachronous carcinomas in patients with head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1984;10(11):2163–4.
90. Haughey BH, Arfken CL, Gates GA, Harvey J. Meta-analysis of second malignant tumors in head and neck cancer: The case for an endoscopic screening protocol. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1992;101(2):105–12.

ANEXOS

ANEXO 1. Certificado de aprobación del comité de ética

Chang Gung Medical Foundation

Institutional Review Board

199, TUNG HWA NORTH ROAD,

TAIPEI, TAIWAN, 10507

REPUBLIC OF CHINA

Tel: (03) 3196200

Fax: (03) 3494549

Date 2021/07/26

Protocol Title: Trismus release surgery and microsurgical reconstruction after treatment of oral and oropharyngeal cancer

IRB No. : 202101214B0

Principal Investigator(s): TSAO, CHUNG-KAN

Executing Institution: Linkou

Duration of Approval: From 2021/7/30 To 2021/8/15

Version/Date of documents:

(1)Protocol: 2021/07/18 Ver.1

(2)Chinese Synopsis: 2021/07/18 Ver.1

(3)Informed Consent Form: The IRB approves the waiver of the participants' consent.

(4)Case Report Form: 2021/07/18 Ver.1

The IRB reviewed and determined that it is expedited review according to Case research or cases treated or diagnosed by clinical routines.

However, this does not include HIV positive cases.

Date of Approval: 2021/07/26

Frequency of Continuing Report: Once a year

※The research will expire on 2021/08/15. Please submit the final report to the IRB for review within three months after the expiration of the trial research. For extension of the trial period, please submit the amendment and a continuing report two months before the expiration.

The IRB is organized and operates in accordance with Good Clinical Practice and the applicable laws and regulations.



Tsang-Tang Hsieh,MD
Chairman

ANEXO 2. Certificado autorización uso de datos de Chang Gung Memorial Hospital



Department of Plastic and Reconstructive Surgery, Chang Gung Memorial Hospital
林口長庚紀念醫院整形外科系



August 3, 2021

To whom it might concern

This is a certificate of approval from the Department of Plastic and Reconstructive Surgery from Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan, that our Clinical Fellow in Reconstructive Microsurgery 2016-2017 Dr Alba de Pablo García-Cuenca has been supervised by Dr Chung-Kan Tsao in their IRB approved study in “Trismus surgical release and free flap reconstruction after oral and oropharyngeal cancer treatment”, and that the clinical data obtained from this review may be used for the development of her Doctoral Thesis.

Sincerely,

Yu-Te Lin, MD, MSc, FACS
Professor and Chairman,
Department of Plastic and Reconstructive Microsurgery
Chang Gung Memorial Hospital, Linkou, Taiwan