

Análisis de factores predictivos en la aparición de fístulas faringocutáneas poslaringectomía total

Analysis or predictive factors associated with pharyngocutaneous fistulas after total laryngectomy

Marta S. Patrucco , Marina V. Aramendi , Ana Clara Ragoni 

Servicio de Otorrinolaringología. Sección Laringe, Voz, Deglución y Cirugía de Cabeza y Cuello. Complejo Médico de la Policía Federal Argentina Churrua-Visca. Buenos Aires, Argentina.

El autor declara no tener conflictos de interés.

Conflicts of interest
None declared.

Correspondencia
Correspondence:
Marta S. Patrucco
E-mail:
patrucco.marta@gmail.com

RESUMEN

Antecedentes: la fístula faringocutánea es la complicación más común luego de una laringectomía total. Los factores implicados en su aparición son estudiados por numerosos autores sin obtener resultados concluyentes.

Objetivo: Evaluar las causas de aparición de fístula faringocutánea y describir los factores de riesgo implicados en la aparición de fístulas faringocutáneas en la población estudiada.

Material y métodos: estudio retrospectivo, observacional, con análisis estadístico de variables. Se consideraron 55 pacientes a quienes se les realizó una laringectomía total inicialmente o como rescate, desde enero de 2000 hasta diciembre de 2019, con una proporción hombre/mujer de 48/7. La edad media fue de 61,3 años. El 96,36% con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermoide. Análisis estadístico (prueba de chi cuadrado-prueba de Mann-Whitney) de variables relacionadas con la aparición de fístula faringocutánea.

Resultados: la incidencia de fístulas alcanzó el 20% de los pacientes laringectomizados. Cerraron espontáneamente el 72,73% de las fístulas y requirieron el uso de colgajos, 3 (27,27%) pacientes. De los pacientes fistulizados, el 63,64% tenían radioterapia previa. El uso de sonda nasogástrica para alimentación se prolongó en dichos pacientes por más de 15 días. El tiempo de internación promedio de los pacientes fistulizados fue de 23 días.

Conclusión: en nuestro medio, el factor más asociado a la aparición de fístulas tras laringectomía fue el uso de radioterapia previa. La fístula en estos pacientes tardó más tiempo en cerrarse y requirió en algunos casos reconstrucciones más complejas.

■ **Palabras clave:** fístula faringocutánea, factores predisponentes, variables asociadas, faringostoma, laringectomía total.

ABSTRACT

Background: Pharyngocutaneous fistula is the most common complication after total laryngectomy. The factors associated with its development have been studied by several authors without conclusive results.

Objective: To evaluate the causes for the development of PCF and to describe the risk factors associated with PCF in the population studied.

Material and methods: We conducted a retrospective and observational study with statistical analysis of the variables. A total of 55 patients undergoing initial or salvage total laryngectomy from January 2000 to December 2019 were included. Male-to-female ratio was 48/7. Mean age was 61.3 years. The pathological diagnosis was epidermoid carcinoma in 96.36% of the cases.

Statistical analysis: (chi square test and Mann-Whitney test) of the variables related with the development of pharyngocutaneous fistula.

Results: The incidence of fistula in patients with laryngectomy was 20%. Spontaneous closure occurred in 72.73% and 3 patients (27.27%) required the use of flaps. In patients with fistula, 63.64% had previous radiotherapy. In these patients, the use of nasogastric tube feeding lasted > 15 days. Mean length of hospital stay in patients with fistula with 23 days.

Conclusion: In our environment, previous radiotherapy was the most significant factor associated with the development of fistula. In these patients, fistula took longer to close and required more complex reconstructions in some cases.

■ **Keywords:** pharyngocutaneous fistula, predisposing factors, associated variables, pharyngostoma, total laryngectomy.

Recibido | Received
01-02-21
Aceptado | Accepted
14-05-21

ID ORCID: Marta Patrucco, 0000-0002-8357-9032; Marina Aramendi, 0000-0002-3130-9188; Ana Ragoni, 0000-0003-4384-9672.

Introducción

En 1873, Billroth realizó, la primera laringectomía total (LT) con traqueostomía previa y calificó la fístula faringocutánea como complicación de esta cirugía¹.

Actualmente, la LT se reserva como: tratamiento inicial del cáncer de laringe para tumores voluminosos con compromiso masivo del esqueleto laríngeo o de tejidos perilaríngeos; salvataje en enfermedad persistente o recurrente; laringes no funcionantes postratamiento, con afectación de la calidad de vida²⁻⁴.

La fístula faringocutánea (FFC) es la complicación más frecuente en cirugía oncológica radical de laringe, cualquiera sea la técnica utilizada para cerrar la faringe. Presenta una incidencia del 3 al 65%³ (mayormente entre 9 y 23%) y aparece entre los días 7 y 10 del posoperatorio.

Se define como la comunicación del tracto digestivo con la piel cervical, con aparición de saliva en la piel, ya sea a nivel de la incisión quirúrgica, los drenajes cervicales o alrededor del traqueostoma.

Según Zbar y Funk⁵, las fístulas se clasifican en:

- Faringocutánea: trayecto anómalo que comunica la neofaringe con la piel (Fig. 1).
- Faringocutánea masiva o faringostoma: apertura directa de la neofaringe a la piel, con frecuencia acompañada de pérdida cutánea (Fig. 2).

Los factores predisponentes son: comorbilidades del paciente, radioterapia previa, tipo de cirugía, cirugía combinada con vaciamientos cervicales, material de sutura utilizada para el cierre faríngeo, tumor residual, cirugía conservadora previa, cirugía cervical previa, traqueostomía previa, mal estado general, sitio de origen del tumor primario, transfusiones intraoperatorias, bajos niveles de hemoglobina posoperatorios, tipos de drenajes cervicales, vómitos y hematomas posoperatorios.

Los objetivos del presente trabajo fueron evaluar las causas y describir los factores de riesgo implicados en la aparición de fístulas faringocutáneas en nuestra población.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, de revisión de historias clínicas desde enero de 2000 hasta diciembre de 2019.

Se consideraron como criterios de inclusión:

- Pacientes adultos (≥ 14 años).
- Operados con LT por la Sección de Cirugía de Cabeza y Cuello del Servicio de Otorrinolaringología (ORL), independientemente de la histopatología y localización del primario.
- Pacientes que recibieron quimiorradioterapia como primer tratamiento y requirieron una LT de rescate.
- Pacientes con seguimiento mínimo de tres meses posterior a la intervención.

Se consideraron criterios de exclusión:

- Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión.
- Fallecidos antes de los 30 días del posoperatorio.
- Registros incompletos o pérdida de obra social.

La información se registró en una base de datos tipo Excel® codificada para asegurar la confidencialidad de los datos.

El trabajo fue aprobado por el Comité Institucional de Ensayos Clínicos (protocolo 6412).

Se consideró:

1. Anemia: a valores de hemoglobina (Hb) $< 12,5$ g%
2. Hipoalbuminemia: a valores de albúmina (Alb) $< 3,5$ g%
3. Fístula temprana: la producida dentro de los primeros 5 días del posoperatorio y tardía la de aparición posterior.

La radioterapia realizada fue convencional en dosis total entre 6600 y 7000 cGy.

■ FIGURA 1



Fístula faringocutánea

■ FIGURA 2



Faringostoma

La cirugía se consideró ampliada cuando incluyó otros órganos –además de la laringe– invadidos por el tumor: glosectomía, faringectomía y disección cervical (n:1); faringectomía y disección cervical (n:1); piel del cuello y disección cervical (n:1).

Se detallan las variables analizadas como posibles predictoras de FFC:

- Edad
- Sexo
- Tabaco
- Alcohol
- Localización del tumor primario
- Estadío inicial
- Albúmina preoperatoria y posoperatoria
- Hemoglobina preoperatoria y posoperatoria
- Cirugía previa
- Quimioterapia previa
- Radioterapia previa
- Traqueostomía previa
- Extensión de la cirugía
- Cierre faríngeo
- Tipo de sutura (puntos separados o continua)
- Número de planos realizados
- Colgajo de refuerzo
- Márgenes quirúrgicos
- Radioterapia y vaciamiento cervical asociado

Para el análisis estadístico:

Las *variables numéricas* se presentaron como media +/- desvío estándar, o mediana y rango, según la distribución.

Las *variables categóricas* se presentaron como porcentajes.

Para comparar dos grupos se utilizaron:

Prueba de χ^2 cuadrado para variables categóricas.

Prueba de Mann-Whitney para variables numéricas.

Se consideró significativo: $p < 0,05$.

Resultados

Se incluyeron 55 pacientes que recibieron LT como tratamiento inicial o como rescate, independientemente de la patología y la localización del primario, y seguimiento mínimo de 3 meses.

Del total, 49 eran hombres y 6 mujeres (proporción 8,16/1). La edad media fue de 61,35 años (DS 10,04 años).

Cuarenta y siete pacientes (47) eran tabaquistas de 20/50 cigarrillos día y 14 pacientes, bebedores de más de 1L/día.

El tumor fue glótico en el 52,2%, supraglótico en el 23,9%, glótico + supraglótico en el 17,4% y otros en el 6,5%.

El estadio inicial fue IV en el 40%, seguido del III en el 30,9%. La estadificación se realizó sobre la base de las categorías TNM de la *American Joint Committee on Cancer (8th edition)*⁶.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma epidermoide (n: 53, 96,36%) variante bien diferenciada (n:21), moderadamente diferenciada (n:18) e indiferenciada (n: 14). Dos fueron condrosarcoma.

La albúmina (Alb) fue $< 3,5$ g% en el 36,96% de los pacientes en el preoperatorio y en el 36,96% en el posoperatorio. La hemoglobina (Hb) fue $< 12,5$ g% en el preoperatorio del 36,96% y en el 41,30% en el posoperatorio.

El tratamiento previo fue: cirugía parcial 5/55; radioterapia sola (RT), quimioterapia sola (QT) o quimiorradioterapia (QTRT) 24/55.

Se realizaron 14 traqueostomías previas (25,45%), que fueron resecadas con la LT.

La extensión de la exéresis fue: LT sola (n:6); con vaciamiento de cuello (n:46); con glosectomía, faringectomía y disección cervical (n:1); con faringectomía y disección cervical (n:1); piel del cuello y disección cervical (n:1). Se realizaron 77 disecciones cervicales en 49/55 pacientes: 17 vaciamentos radicales, 10 vaciamentos radicales modificados, 2 vaciamentos selectivos (II-III-IV-V), 47 vaciamentos selectivos (II-III-IV) y 1 vaciamiento selectivo (I-II-III).

La asociación entre RT previa y algún tipo de disección cervical realizada con la LT se registró en 18 pacientes.

Completada la laringectomía y antes de iniciar el cierre faríngeo, se esperó de 3 a 5 minutos para que se delimiten zonas de vascularización alterada en los bordes de la mucosa faríngea. Los bordes desvascularizados se resecaron a fin de realizar la sutura en tejido macroscópicamente vital.

El cierre faríngeo fue en T a puntos separados extramucosos de ácido poliglicólico 910 (Vicryl® 4/0) y un segundo plano realizado con los músculos constrictores medio y superior.

Se utilizó colgajo musculocutáneo de pectoral mayor (CMCPM) para el cierre faríngeo en 2 pacientes, como reemplazo parcial o total de la faringe. Un tercer CMCPM se empleó para reemplazar la piel del cuello.

Los márgenes quirúrgicos resultaron libres de tumor en 52 pacientes (94,55%) y positivos en 3 (5,45%).

En todos los casos se colocó una sonda nasogástrica (SNG) durante la cirugía. La alimentación enteral se inició a las 48-72 horas posoperatorias y se mantuvo una mediana de 10 días (rango: 8-300 días). La alimentación vía oral se inició entre los 7 y 9 días en los pacientes no irradiados y entre los 8 y 11 días en los irradiados.

La internación posoperatoria fue de 12 días (rango: 10-64).

De los 55 pacientes, el 20% (11 pacientes) desarrollaron una FFC.

El 18,19% (n:2) lo hizo tempranamente y el 81,81% (n:9) en forma tardía.

El tiempo de aparición de la fístula tuvo una mediana de 10 días (rango: 4-12 días).

Siete pacientes habían recibido radioterapia previa y, de ellos, el 100% se asoció a algún tipo de vaciamiento cervical.

De las variables analizadas, se obtuvieron valores de p estadísticamente significativos (Tabla 1).

Las variables que no mostraron una p significativa se detallan a continuación (Tabla 2).

El cierre de la FFC se produjo con una mediana de 47 días (rango: 14-300).

En el 72,73% de los pacientes (n:8) el cierre fue espontáneo y en el 27,27% (3 pacientes) se requirieron uno o más procedimientos quirúrgicos para solucionarla. En un paciente fueron necesarios dos procedimientos: un cierre simple y luego un colgajo y, en los 2 restantes, se trató el faringostoma con un CMCPM.

■ TABLA 1

Variables con valor de p estadísticamente significativas

	FFC n=11	No FFC n=44	p
Hemoglobina preoperatoria	7	10	0,016
Hemoglobina posoperatoria	8	11	0,0034
Albumina preoperatoria	8	9	0,003
Albumina postoperatoria	7	10	0,008
Radioterapia previa	7	11	0,019
Radioterapia + vaciamiento cervical	7	10	0,037
Márgenes quirúrgicos positivos	3	0	0,006
Uso de colgajo	2	0	0,045
Extensión de la cirugía	2	0	0,043

FFC: fístula faringocutánea

■ TABLA 2

Variables con valor de p no estadísticamente significativas

Variable	p
Edad	0,27
Sexo	0,626
Tabaco	0,416
Alcohol	0,617
Localización del tumor primario	0,307
Estadio inicial	0,985
Cirugía previa	0,689
Quimioterapia previa	0,106
Traqueostomía previa	0,628

El tiempo de estadía hospitalaria en los pacientes fistulizados tuvo una mediana de 23 días (rango: 13-64 días) en comparación con 11 días (rango 9-17 días) para los no fistulizados.

La utilización de la SNG para alimentación tuvo una mediana de 50 días (rango: 15-300 días) en los pacientes fistulizados y de 10 días para los no fistulizados (rango: 8-17 días).

Discusión

Las complicaciones pos-LT pueden dividirse en: inmediatas, mediatas y tardías. La FFC es la más frecuente. Puede presentarse tempranamente, dentro de los 5 días posteriores a la LT, o como complicación mediata luego de los 5 días. Pueden ser pequeñas y de escaso débito o grandes faringostomas que comunican la totalidad de la neofaringe con la piel y de mayor débito.

Papazoglou⁷ clasifica las FFC según el débito en < 5 mm, medianas entre 5 mm y 20 mm y > 20 mm.

Horgan⁸ divide las fístulas en mayores, cuando persisten más de 8 semanas o requieren un cierre quirúrgico, y menores, aquellas que cierran espontáneamente en 8 semanas o menos.

Agruparlas según el débito permite reconocer cuáles cierran espontáneamente con cuidados posoperatorios adecuados y cuáles requieren algún procedimiento quirúrgico para el cierre definitivo⁹.

Los autores del presente trabajo coinciden en que los pacientes que presentaron grandes faringostomas requirieron cierres con colgajos y aquellos con fístulas de escaso débito cerraron espontáneamente en 6/7 semanas.

La frecuencia de aparición varía entre el 15 y el 35%, dependiendo del tamaño de la muestra, los períodos de estudio y las estrategias de tratamiento¹⁰⁻¹⁵.

En la presente serie, la frecuencia de FFC fue del 20%; la mayoría de ellas aparecieron en forma tardía y fueron de escaso débito.

Los factores de riesgo que predisponen a la FFC^{9,11} se agrupan en:

- Relacionados con el paciente: edad, sexo, tabaquismo, alcoholismo, hipertensión, diabetes, reflujo gastroesofágico, valores alterados en sangre de hemoglobina, albúmina y calcio.
- Relacionados con la enfermedad: localización del primario, estadio tumoral, extensión a la hipofaringe, inflamación de los tejidos tumorales y peritumorales, compromiso ganglionar.
- Relacionados con tratamientos previos: RT o QTRT,

traqueostomía, cirugías parciales.

- D. Relacionados con la cirugía: laringectomía ampliada, asociada a disecciones cervicales, técnica de cierre faríngeo, uso de colgajos, hemostasia, márgenes tumorales, experiencia del cirujano, infección de la herida.
- E. Posoperatorios: vómitos, complicaciones con la SNG.

Al igual que en el análisis multivariado de Erdag¹⁶ y los trabajos de Morton¹⁷ y Mattioli¹¹, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el desarrollo de la FFC y la radioterapia previa, los niveles preoperatorios y posoperatorios de hemoglobina y los niveles preoperatorios y posoperatorios de albúmina.

La Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral¹⁸ recomienda el soporte nutricional entre 10 y 14 días previos en aquellos pacientes con pérdida de peso > 10-15% en los últimos 6 meses, IMC < 18,5% y albúmina sérica < 3 g/dL.

Patel⁶ no encuentra diferencias significativas en los niveles preoperatorios de hemoglobina y albúmina entre los dos grupos con FFC y sin ella.

Múltiples autores señalan que la RT previa aumenta la incidencia de FFC, la necesidad de tratarlas quirúrgicamente y la estancia hospitalaria^{9,20}.

En el presente trabajo, los autores observaron que los pacientes irradiados tuvieron fístulas de mayor tamaño, más difíciles de cerrar y requirieron técnicas reconstructivas complejas.

Otros autores informan que no existen asociaciones significativas entre la RT y la aparición de la FFC. Para Paydarfar²¹, la RT preoperatoria representa un riesgo relativo de formación de FFC, pero otras variables asociadas, como la dosis recibida y el intervalo de tiempo entre la RT y la cirugía, no demuestran un aumento del riesgo.

Para Busoni³, la QTRT parece aumentar el riesgo de complicaciones importantes de la herida por encima de la RT sola.

Patel², por el contrario, considera que la quimioterapia y la radioterapia previas a la LT no se asocian en forma estadísticamente significativa con la aparición de la fístula.

Abouyared²² comunicó que los márgenes de la mucosa de la laringectomía en pacientes previamente irradiados parecen mostrar cambios microvasculares, específicamente arteriolas hialinizadas y capilares telangiectásicos, que afectarían la cicatrización de la faringorrafia y la formación de fístulas.

Según Paydarfar, la traqueotomía previa, la concentración de hemoglobina posoperatoria < 12,5 g/dL, la radioterapia previa y las disecciones cervicales concurrentes son factores de riesgo para la formación de fístulas faringocutáneas²¹.

En el análisis presentado actualmente, salvo la traqueostomía previa, el resto de las variables alcanzaron valores estadísticamente significativos asociados a la aparición de FFC. Siempre que los pacientes tuvieron un traqueostoma previo, al realizarse la LT, este se reseco completamente.

Se coincide con González Aguilar⁹ en realizar el cierre con puntos extramucosos en lugar de puntos perforantes totales.

Algunos autores² establecen que la tasa de FFC es significativamente menor o se mantiene por menos tiempo cuando se utiliza un colgajo, pediculado o libre, interpuesto por encima del cierre de la faringe, comparado con el cierre primario sin soporte de un colgajo (15% versus 34%, respectivamente).

Vasani²³ destaca la importancia de definir grupos de alto y bajo riesgo. Los pacientes que requieren una LT de rescate pos-RT, tienen bajo riesgo de FFC y no requieren el uso de un colgajo de refuerzo. En cambio, los pacientes que reciben la LT de rescate pos-QTRT en laringe y cuello, especialmente si recibieron platino, tienen alto riesgo de FFC y se recomienda el uso de un colgajo de refuerzo.

En el trabajo actualmente presentado no se utilizaron colgajos sobre la faringorrafia para disminuir la incidencia de FFC; sí se realizó un segundo plano con los músculos constrictores superior y medio de la faringe o colgajos cuando fue necesario reemplazar en forma parcial o total la faringe, o la faringe y el piso de boca.

Coincidiendo con White²⁴ y Galli²⁵, los márgenes quirúrgicos positivos representaron una variable estadísticamente significativa relacionada a la aparición de la FFC.

La extensión de la cirugía mostró una relación estadísticamente significativa para la aparición de FFC; sin embargo, otras series mayores que la propia solo muestran una tendencia^{26,27} o incluso no pudieron demostrar⁹ que sea un factor de riesgo.

Para Patel², los pacientes con fístula experimentaron una estancia hospitalaria más prolongada (12,1 días comparada con 8,9 días; $p < 0,001$). Otros autores²⁸ mencionan, además, la necesidad de segundas cirugías, mayores costos e impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Los autores de la presente serie coinciden en que el tiempo de estancia hospitalaria en los fistulizados tuvo una mediana más larga.

Bulğurcu²⁹ recomienda iniciar la dieta por vía oral en forma temprana (tercer día del posoperatorio) y sus resultados muestran que esto no influye en la formación de la FFC luego de LT. La utilización de SNG por 7 a 10 días causa complicaciones como: daño en el cartílago alar, sinusitis aguda, neumotórax, neumonía por aspiración, reflujo gastroesofágico, disfagia persistente y una lesión adicional sobre la línea de sutura que contribuye con el desarrollo de la fístula. En la serie propia,

al igual que la presentada por González Aguilar⁹, la dieta por vía oral se inició entre los 7 y 10 días, luego de comprobarse la no presencia de FFC.

En coincidencia con Patel² y Suzuki³⁰, la necesidad de SNG para alimentación se prolongó en los pacientes con FFC, con una mediana hasta el inicio de la dieta oral de 50 días en relación con los 10 días de los pacientes sin fístula.

Para finalizar, los autores consideran que los 55 pacientes incluidos constituyen una serie limitada para generar un perfil de paciente con alto riesgo de desarrollar una FFC pos-LT y destacan la importancia de realizar estudios multicéntricos con análisis univariados y multivariados de factores relacionados con su aparición.

Conclusión

La aparición de la FFC incrementó la estancia hospitalaria.

El factor más asociado a su aparición fue la radioterapia previa, que generó fístulas que demoraron más en cerrarse y requirieron reconstrucciones más complejas.

Los niveles plasmáticos de albúmina y hemoglobina perioperatorias parecen ser marcadores predictivos útiles en la aparición de FFC pos-LT.

En aquellos pacientes con mayor riesgo de FFC se deben extremar la buena técnica operatoria y el estricto control posterior.

■ ENGLISH VERSION

Introduction

In 1873, Billroth performed total laryngectomy (TL) with previous tracheostomy for the first time and described pharyngocutaneous fistula as a complication of this surgery¹.

Nowadays, TL is indicated as initial treatment of laryngeal cancer for large tumors with massive involvement through the laryngeal skeleton or peripharyngeal tissues, salvage treatment in persistent or recurrent disease and functional disability after treatment with impaired quality of life²⁻⁴.

Pharyngocutaneous fistula (PCF) is the most common complication of radical oncological surgery of laryngeal cancer independently of the pharyngeal closure technique used. The incidence of PCF ranges between 3 and 65%³ (mostly between 9 and 23%) and develops between days 7 and 10 following surgery.

It is defined as the communication between the gastrointestinal tract and the cervical skin that causes the appearance of saliva on the skin surface at the level of the surgical incision, cervical drains, or around the tracheostoma.

Zbar and Funk⁵ classify PCF in:

- Pharyngocutaneous fistula: an anomalous path connecting the neopharynx with the skin (Fig. 1).
- Massive pharyngocutaneous fistula or pharyngostoma: a direct opening of the neopharynx to the skin, often accompanied by skin loss (Fig. 2).

The predisposing factors are patient's comorbidities, previous radiotherapy, type of surgery, combined surgery with neck dissection, suture material used for pharyngeal closure, residual tumor, previous conservative surgery, previous cervical surgery, previous tracheostomy, poor general status, site of origin of

the primary tumor, intraoperative transfusions, low postoperative hemoglobin levels, types of cervical drains, postoperative vomiting and hematomas. To evaluate the causes for the development and to describe the risk factors associated with PCF in our population.

Material and methods

We conducted an observational and retrospective study using medical records between January 2000 and December 2019.

Inclusion criteria:

- Adult patients (≥ 14 years).
- Total laryngectomy performed at the Department of Head and Neck Surgery and the Department of Otolaryngology, independently of the histopathology and site of primary tumor.
- Patients undergoing chemoradiation as first treatment who required salvage TL.
- Patients with minimal follow-up for of 3 months after surgery.

Exclusion criteria:

- Patients not fulfilling the inclusion criteria
- Patients who died within 30 days after surgery
- Incomplete records or loss of medical coverage.

The information was recorded in an Excel® spreadsheet database with a coded access to ensure the confidentiality of data.

The study was approved by the institutional review board of clinical trials (protocol 6412).

Definitions:

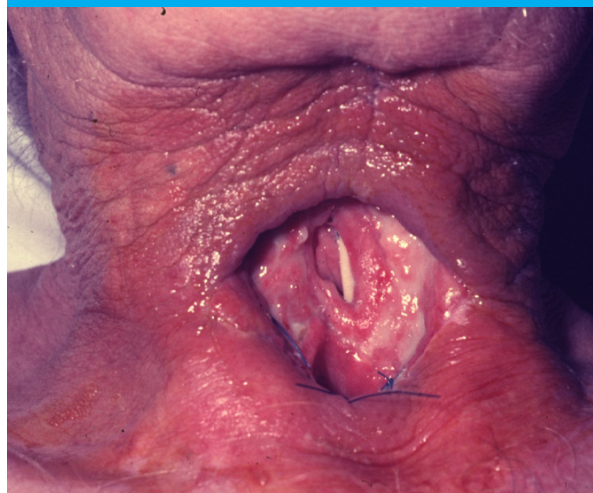
1. Anemia: hemoglobin (Hb) levels < 12.5 g/dL
2. Hypoalbuminemia: albumin (Alb) levels < 3.5 g/dL

■ FIGURE 1



Pharyngocutaneous fistula

■ FIGURE 2



Pharyngostoma

3. Early fistula: was defined as the one developed within the first 5 postoperative days. Late fistula was considered after postoperative day 5.

Conventional radiotherapy included a total dose between 6600 and 7000 cGy.

Extended laryngectomy was defined as the one that included other organs - besides the larynx - with tumor invasion: glossectomy, pharyngectomy and neck dissection (n =1); pharyngectomy and cervical dissection (n =1); cervical skin and cervical dissection (n =1).

The variables analyzed as possible predictors of PCF are described below:

- Age
- Sex
- Tobacco
- Alcohol consumption
- Primary tumor site
- Initial stage
- Preoperative and postoperative albumin levels
- Preoperative and postoperative hemoglobin
- Previous surgery
- Previous chemotherapy
- Previous radiotherapy
- Previous tracheostoma
- Extended laryngectomy
- Pharyngeal closure
- Type pf suture (separate stitches or running suture)
- Number of layers performed
- Flap reinforcement
- Surgical margins
- Radiotherapy and associated neck dissection

Statistical analysis:

Quantitative variables were expressed as mean

± standard deviation, or median and range, according to their distribution.

Categorical variables were presented as percentages.

The chi square test was used to compare categorical variables, and continuous variables were compared with the Mann-Whitney test.

A p value < 0.05 was considered statistically significant.

Results

A total of 55 patients undergoing TL as initial or salvage treatment were included, independently of the type and site of the primary tumor, with a minimal follow-up of 3 months.

Mean age was 61.35 years (SD 10.04 years), 49 were men and 6 were women (male-to-female ratio 8.16/1).

Forty-seven patients were current smokers of 20/50 cigarettes/day and 14 drank > 1 liter of alcohol per day.

Glottic tumors occurred in 52.2% of the patients, supraglottic in 23.9%, glottic + supraglottic in 17.4% and 6.5% developed in other sites.

Initial stage IV accounted for 40% of the cases, followed by stage III in 30.9%. The TNM categories of the *American Joint Committee on Cancer (8th edition)* was used for cancer staging⁶.

Epidermoid carcinoma was the most common histological type (n = 53, 96.36%); 21 cases were well-differentiated, 18 were moderately differentiated and 14 were undifferentiated. Two cases corresponded to condrosarcomas.

Albumin levels < 3.5 g/dL were found in 36.96% of the patients preoperatively and in 36.96% postoperatively. Hemoglobin levels < 12,5 g/dL occurred in 36.96% of the patients preoperatively and in 41.30% postoperatively.

The previous treatment was partial surgery in 5/55, only radiotherapy (RT), only chemotherapy (CT) or chemoradiotherapy (24/55).

Fourteen patients had previous tracheostomas (25.45%) that were resected with the TL.

Six patients underwent isolated TL; in the remaining patients, TL involved neck dissection (n = 46), glossectomy, pharyngectomy and neck dissection (n = 1), pharyngectomy and neck dissection (n = 1), cervical skin and neck dissection (n = 1). In 49/55 patients, 77 neck dissections were carried out: 17 radical dissections, 10 modified radical dissections, 2 selective dissections (II-III-IV-V), 47 selective dissections (II-III-IV) and 1 selective dissection (I-II-III).

The association between previous RT and any type of neck dissection performed with TL was recorded in 18 patients.

Once laryngectomy was completed, and before starting pharyngeal closure, we waited 3 to 5 minutes to identify poorly vascularized areas along the borders of the pharyngeal mucosa. The poorly vascularized borders were resected to suture macroscopically vital tissue.

The pharynx was sutured with a T-type closure using separate extramucosal stitches of 910 4-0 polyglycolic acid and a second layer was performed with the middle and superior constrictor muscles.

A pectoralis major myocutaneous flap (PMMF) was used for pharyngeal closure in 2 patients, as partial or total pharyngeal replacement. A third PMMF was used to replace the neck skin.

The surgical margins were clear in 52 patients (94.55%) and positive in 3 (94.55%).

A nasogastric tube (NGT) was placed in all the patients during surgery. Enteral nutrition was initiated 48-72 hours postoperatively and continued for a median of 10 days (range: 8-30 days). Oral feeding started between postoperative days 7 and 9 in patients without previous RT and between postoperative days 8 and 11 in those with previous RT.

Median length of hospital stay was 12 days (range: 10-64).

Of the 55 patients, 20% (11 patients) developed a PCF.

18.19% (n = 2) were early fistulas and 81.81% (n = 9) were late fistulas.

Median time to the development of the fistula was 10 days (range: 4-12 days).

Seven patients had received previous radiotherapy and, of these, 100% were associated with some type of neck dissection.

The variables analyzed yielded statistically significant p values (Table 1).

Those variables without statistical significance are detailed in Table 2.

Median time to PCF closure was 47 days (range: 14-300).

Spontaneous closure occurred in 72.73% of the patients (n = 8), while in 27.72% (3 patients) closure required one surgical procedure or greater. One patient required 2 procedures, simple closure followed by flap; in the remaining 2 patients, the fistula was closed using PMMF.

Median length of hospital stay in patients with PCF was 23 days (range: 13-64 years) versus 11 days (range: 7-17 days) in those without PCF.

The median duration of NGT feeding was 50 days (range: 15-300 days) in patients with PCF and 10 days for those without PCF.

■ TABLE 1

Variables with statistically significant p values

	PCF n = 11	No PCF n = 44	p value
Preoperative hemoglobin	7	10	0.016
Postoperative hemoglobin	8	11	0.0034
Preoperative albumin	8	9	0.003
Postoperative albumin	7	10	0.008
Previous radiotherapy	7	11	0.019
Radiotherapy + neck dissection	7	10	0.037
Positive surgical margins	3	0	0.006
Use of flap	2	0	0.045
Extended laryngectomy	2	0	0.043

PCF: Pharyngocutaneous fistula

■ TABLE 2

Variables without statistically significant p values

Variables	p value
Age	0.27
Sex	0.626
Tobacco	0.416
Alcohol consumption	0.617
Primary tumor site	0.307
Initial stage	0.985
Previous surgery	0.689
Previous chemotherapy	0.106
Previous tracheostoma	0.628

Discussion

The complications after TL can be divided into immediate, mediate, and late. Pharyngocutaneous fistula is the more common complication and may occur early, within 5 days following TL, or after 5 days of surgery (mediate fistula). Fistulas may be small, with scarce salivary output, or may constitute large pharyngostomas communicating the entire neopharynx with the skin, with large output.

Papazoglou⁷ classified them according to their output in small fistulas < 0.5 cm in diameter; medium fistulas, 0.5 cm to 2.0 cm in diameter; and large fistulas, > 2.0 cm in diameter.

Horgan⁸ divided PCF in major (those persisting > 8 weeks or requiring surgical closure) and minor (those with spontaneous closure < 8 weeks).

A classification according to salivary output is useful to recognize which fistulas will close spontaneously with adequate postoperative care and which will require a surgical procedure for the definite closure⁹.

The authors of the present study agree that patients with large pharyngostomas required fistula closure with flaps and those with low salivary output closed spontaneously in 6-7 weeks.

The rate of PCF varies between 15 and 35% depending on the sample size, the study periods, and the therapeutic approach¹⁰⁻¹⁵.

In the present series, the rate of PCF was 20%; most of them developed late after surgery and had low salivary output.

The predisposing factors for PCF can be divided into^{9,11}:

- A. Patient-related factors: age, sex, smoking habits, alcoholism, hypertension, diabetes, gastroesophageal reflux and abnormal serum hemoglobin, albumin and calcium levels.
- B. Disease-related factors: site of primary tumor, tumor stage, involvement of hypopharynx, tumoral and peritumoral inflammation, and lymph node involvement.
- C. Previous treatment-related factors: RT or chemoradiotherapy, tracheostoma, partial surgeries.
- D. Surgery-related factors: extended laryngectomy, neck dissection, technique for pharyngeal closure, use of flaps, hemostasis, surgical margins, experience of the surgeon, wound infection.
- E. Postoperative-related factors: vomiting, NGT-related complications.

In agreement with the multivariate analysis by Erdag¹⁶ and the papers by Morton¹⁷ and Mattioli¹, we found a statistically significant relationship between the development of PCF and previous radiotherapy, preoperative and postoperative hemoglobin levels, and preoperative and postoperative albumin levels.

The European Society for Parenteral and

Enteral Nutrition¹⁸ recommends nutritional support 10-14 days before surgery in those patients with weight loss > 10-15% within 6 months, BMI < 18.5 kg/m² and serum albumin < 3 g/dL.

Patel⁶ did not find significant differences in preoperative hemoglobin and albumin levels between patients with and without PCF.

Multiple authors have reported that previous RT increases the incidence of PCF, the need for surgical treatment and length of hospital stay^{9,20}.

In the present study, the authors noted that patients with previous RT had larger fistulas that were more difficult to close and required complex reconstructive techniques.

Other authors did not find significant associations between RT and PCF. Paydarfar²¹ found that preoperative RT was associated with an increased risk of PCF, but other radiotherapy-associated variables such as radiotherapy dose and time from radiotherapy to surgery did not demonstrate an increased risk.

Busoni³ reported that chemoradiotherapy seemed to increase the risk of major wound complications more than RT alone.

On the contrary, Patel² found that chemotherapy and radiotherapy before TL were not significantly associated with the development of fistula.

Abouyared²² reported microvascular abnormalities, as telangiectatic capillaries and hyalinized arterioles in laryngectomy mucosal margins of previously radiated patients that may affect wound healing and predispose to fistula formation.

According to Paydarfar, prior tracheotomy, postoperative hemoglobin level < 12.5 g/dL, previous radiotherapy, and neck dissection are risk factors for pharyngocutaneous fistula²¹.

In this analysis, all the variables other than previous tracheostomy were statistically significantly associated with PCF. In all the patients with previous tracheostomy undergoing TL, a complete resection was performed.

We agree with González Aguilar⁹ in performing fistula closure with extra-mucosal stitches instead of three-layer suturing.

Some authors² established that the development or duration of PCF is significantly lower with an interposed pedicled or free flap closure of the pharynx compared with primary closure without flap support (15 versus 34%, respectively).

Vasani²³ emphasized the importance of defining high risk and low risk groups. Patients requiring salvage TL after RT are at low risk for PCF and do not need flap reinforcement. On the contrary, those having chemoradiotherapy with a platinum-based agent are at higher risk of PCF after salvage TL and require the use of flap reinforcement.

In the present study, we did not use reinforcement flaps for pharyngeal closure to reduce the incidence of PCF, but we used a second layer of

muscles with the superior and middle pharyngeal constrictor muscles or flaps when it was necessary to partially or completely replace the pharynx, or the pharynx and the floor of the mouth.

In agreement with White²⁴ and Galli²⁵, positive surgical margins had a statistically significant association with PCF.

Extension of laryngectomy was significantly associated with the development of PCF; however, other larger series only showed a trend^{26,37} or even failed to demonstrate⁹ that this variable was a risk factor.

Patel² found that length of hospital stay was longer in patients with fistula (12.1 days vs. 8.9 days; $p < 0.001$). Other authors²⁸ also mentioned other variables, as need for second surgeries, higher costs, and impact on quality of life of patients.

The authors of the present series agree that median length of hospital stay was longer in patients with PCF.

Bulğurcu²⁹ found that early oral feeding (on postoperative day 3) did not affect the development of PCF after TL. The use of NGT for 7 to 10 days is associated with complications as alar cartilage injury, acute sinusitis, pneumothorax, aspiration pneumonia, gastroesophageal reflux, persistent dysphagia and additional local trauma on the pharyngeal suture line which may result in the formation of a fistula. In our series, like in that presented by González Aguilar, oral

feeding was started between 7 and 10 days, after confirming the absence of a PCF.

In agreement with Patel² and Suzuki³⁰, the need for feeding NGT was longer in patients with PCF, with a median time to initiation of oral feeding of 50 days compared with 10 days in patients without fistula.

Finally, the authors consider that the 55 patients included constitute a small series to generate a profile of patients at high risk of developing PCF after TL and emphasize the importance of conducting multicenter studies with univariate and multivariate analyses of the factors related to the development of fistula.

Conclusion

The development of PCF increased length of hospital stay.

Previous radiotherapy was the most significant factor associated with fistula development, which took longer to close and required more complex reconstructions.

Perioperative serum albumin and hemoglobin levels seem to be useful predictors of the development of PCF after TL.

Patients with a higher risk of PCF require a good operative technique and strict postoperative care.

Referencias bibliográficas /References

1. Aprigialiano E, Levine H. Pharyngeal reconstruction after laryngectomy. *Laryngoscope*. 1997;87:1884-90.
2. Patel U, Moore B, Wax M, Rosenthal E, Sweeny L, Militsakh O, et al. Impact of pharyngeal closure technique on fistula after salvage laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(11):1156-62.
3. Busoni M, Deganello A, Gallo O. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: analysis of risk factors, prognosis and treatment modalities. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015;35:400-5.
4. Ferrandino R, Garneau J, Roof S, Pacheco C, Poojary P, Saha A, Chauhan K, Miles B. The National Landscape of Unplanned 30-day Readmissions After Total Laryngectomy. *Laryngoscope*. 2018;128(8):1842-50.
5. Zbar RIS, Funk GF. Pharyngocutaneous Fistula in Current Therapy in Otolaryngology- Head and Neck Surgery. 6th ed. New York: Mosby Publications; 1998. pp. 314-9.
6. Patel S, Lydiatt W, Glastonbury Ch, Mukherji S, Ghossein R, Brandwein-Gensler M, et al. In: Amin MB, et al (editors). *Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York: Springer; 2017. pp. 149-61.
7. Papazoglou G, Terzakis G, Doundoulakis G, Do-kianakis G. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: incidence, cause and treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1994;103:801-5.
8. Horgan EC, Dedo HH. Prevention of major and minor fistulae after laryngectomy. *Laryngoscope*. 1979;89:250-60.
9. González Aguilar O, Pardo H, Rossi A, Rubino A, Simkin D, Vannelli A. Fistula Postlaryngectomia. Variables que favorecen su desarrollo. *Rev Argent Cirug*. 2005;88 (5-6):234-41.
10. Koob I, Pickhard A, Buchberger M, Boxberg M, Reiter R, Piontek G, Straßen U. Bradykinin Receptor B1 and C-Reactive Protein as Prognostic Factors for Pharyngocutaneous Fistula Development After Laryngectomy. *Head and Neck Pathology* 2020;14:341-52.
11. Mattioli F, Bettini M, Molteni G, Piccinini A, Valoriani F, Gabriele S, Presutti L. Analysis of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy with particular focus on nutritional status. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2015;35:243-8.
12. Öztürk K, Turhal G, Öztürk A, Kaya I, Akyıldız S, Uluöz Ü. The Comparative Analysis of Suture versus Linear Stapler Pharyngeal Closure in Total Laryngectomy: A Prospective Randomized Study. *Türk Arch Otorhinolaryngol*. 2019;57(4):166-70.
13. Hone R, Rahman E, Wong G, Annan Y, Alexander V, Al-Lami A, Varadharajan K, et al. Do salivary bypass tubes lower the incidence of pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy? A retrospective analysis of predictive factors using multivariate analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017;274:1983-91.
14. Sun W, Ma R-Q, Wen W-P, Zhu X-L. Treatment Principle Based on the Clinical Staging of Pharyngocutaneous Fistula. *Int J Otolaryngol*. 2020; Article ID 2373549, 4 pages. <https://doi.org/10.1155/2020/2373549>.
15. Aires FT, Dedivitis RA, Kulcsar MA, Ramos DM, Cernea CR. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2018;38(1):31-7.
16. Erdag MA, Arslanoglu S, Onal K, Songu M, Tuylu A. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: multivariate analysis of risk factors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:173-9.
17. Morton RP, Fielder CP, Dorman EB. Prediction and prevention of fistulae after major head and neck surgery: a preliminary report. *Aust N Z J Surg*. 1988;58:951-3.
18. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, Laviano A, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including organ transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224-44.
19. Ganly I, Patel S, Matsuo J, Singh B, Kraus D, Boyle J, et al. Postoperative complications of salvage total laryngectomy. *Cancer*. 2005;103(10):2073-81.
20. Virtanen JA, Kumpulainen EJ, Hirvikoski PP, Johansson RT, Veli-Matti K. The incidence and etiology of postlaryngectomy pharyngocutaneous fistulae. *Head Neck*. 2001;23:29-33.
21. Paydarfar JA, Birkmeyer NJ. Complications in head and neck surgery: a meta-analysis of postlaryngectomy pharyngocutaneous

- fistula. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132:67-72.
22. Abouyared M, Kerr DA, Burroway B, Sabra J, Sargi Z, Nicolli E, Leibowitz J. Abnormal Microvasculature in Laryngectomy Mucosal Margins may be Associated with Increased Risk of Fistula. Head and Neck Pathology. 2019;13:364-70.
23. Vasani S, Youssef D, Lin Ch, Wellham A, Hodge R. Defining the Low-Risk Salvage Laryngectomy—A Single-Center Retrospective Analysis of Pharyngocutaneous Fistula. Laryngoscope Investigative Otolaryngology. 2018; 3:115-20.
24. White HN, Golden B, Sweeny L, Carroll WR, Magnuson JS, Rosenthal EL. Assessment and incidence of salivary leak following laryngectomy. Laryngoscope. 2012; 122(8):1796-9.
25. Galli J, De Corso E, Volante M, Almadori G, Paludetti G. Postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: incidence, predisposing factors, and therapy. Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;133(5):689-94.
26. Shemen LJ, Spiro RH. Complication following laryngectomy. Head Neck Surg. 1986; 8:185-91.
27. Radaelli LO, Ferrari L, Tomenzoli D, Premoli G, Parrinello G, Nicolai P. Postlaryngectomy pharyngo-cutaneous fistula: incidence, predisposing factors and therapy. Head Neck. 1999;21:131-8.
28. Ceachir O, Hainarosi R, Zainea V. Total Laryngectomy – Past, Present, Future. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine. 2014;9(2):210-6.
29. Bulğurcu S, Çukurova I. Comparison of Early Versus Delayed Oral Feeding After Total Laryngectomy in Terms of Pharyngocutaneous Fistula Development. Turk Arch Otorhinolaryngol. 2018;56(4):217-20.
30. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, Horiguchi H, Fushimi K, Yamasoba T. Pharyngocutaneous fistula and delay in free oral feeding after pharyngolaryngectomy for hypopharyngeal cancer. Head Neck. 2016;38 (Suppl 1):E625-30.