

# O impacto da fístula faringocutânea na sobrevida dos doentes submetidos a laringectomia total

Artigo Original

## Autores

**Guilherme Rios**  
Hospital de Braga, Portugal

**Nuno Costa**  
Hospital de Braga, Portugal

**Fernando Mar**  
Hospital de Braga, Portugal

**Carla Ribeiro**  
Hospital de Braga, Portugal

**Luís Dias**  
Hospital de Braga, Portugal

## Resumo

**Objetivos:** A fístula faringocutânea (FFC) é uma importante complicação pós-operatória da laringectomia total (LT), frequentemente estando associada a aumento da morbimortalidade peri-operatória.

Estudos sobre o impacto da FFC na sobrevivência a longo prazo de doentes submetidos a laringectomias totais, ainda são escassos.

O objetivo deste trabalho foi estudar a relação entre presença de FFC e as taxas de sobrevivência de doentes submetidos a laringectomia total. **Material e métodos:** Estudo coorte retrospectivo de doentes submetidos a laringectomia total entre janeiro de 2013 e dezembro de 2017. A avaliação de sobrevivência e riscos associados foi feita com recurso a análise de Kaplan-Meier e regressão multivariada de Cox.

**Resultados:** Foram incluídos 50 doentes no estudo com um tempo mediano de seguimento de 67 meses. A sobrevida global e sobrevida livre de doença foi semelhante entre doentes com e sem fístula faringocutânea

**Conclusões:** O nosso estudo não encontrou relação entre a presença de FFC e o impacto na sobrevida global e sobrevida livre de doença em doentes submetidos a LT.

**Palavras-chave:** Fístula faringocutânea, laringectomia total, sobrevivência.

## Introdução

A fístula faringocutânea (FFC) representa a complicação pós-operatória mais comum no período inicial após laringectomia total, com taxas que variam desde 8,7% a 58,0%.<sup>1,2</sup> A sua etiologia é multifatorial, havendo um número diverso de estudos a identificar possíveis fatores de risco para a sua génese, entre os quais, a realização de radioterapia prévia (RT), a presença de margens positivas, a localização do tumor, a realização de traqueostomia pré-operatória, entre outros.<sup>1,3,4,5</sup> Alguns estudos retrospectivos têm vindo a estudar a relação da infeção da ferida pós-operatória com a

**Correspondência:**  
Guilherme Rios  
guilherme.rios110@gmail.com

Artigo recebido a 12 de Julho de 2023.  
Aceite para publicação a 29 de Julho de 2023.

sobrevivência a longo prazo, inclusive em doentes submetidos a laringectomias de resgate<sup>6,7</sup>, mas estudos sobre o impacto da FFC na sobrevivência a longo prazo de doentes submetidos a laringectomia total ainda são escassos. O objetivo deste trabalho foi estudar a relação entre presença de FFC e as taxas de sobrevivência de doentes submetidos a laringectomia total.

## Material e Métodos

### Amostra

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de doentes submetidos a laringectomia (LT) ou faringolaringectomia (FLT) total de 1 de janeiro de 2013 a 31 de dezembro de 2017 num centro hospitalar de nível terciário. O tempo de seguimento dos doentes foi até 31 de dezembro de 2022. Foram incluídos todos doentes submetidos a LT ou FLT por carcinoma epidermoide primário da laringe ou hipofaringe.

Foram excluídos todos os doentes submetidos a laringectomias parciais prévias, bem como doentes já submetidos a cirurgias por outros tumores primários prévios da cabeça e pescoço e doentes que apresentavam um segundo tumor primário ou metastização à distância na altura do diagnóstico.

Todos os doentes incluídos foram submetidos a LT ou FLT total com esvaziamento cervical bilateral. A traqueostomia foi realizada no mesmo tempo cirúrgico ou num tempo cirúrgico prévio, consoante a necessidade de assegurar via aérea. O encerramento e confecção da neofaringe foi realizado com suturas simples com material sintético absorvível (Vicryl®) 3/0 por planos. Em todos os doentes foi colocada uma sonda nasogástrica peri-operatoriamente e feita dieta exclusiva por esta até ao 12º dia pós-operatório, altura em que era feita uma prova oral para averiguar a presença de fístula. Todos os doentes cuja prova oral revelasse a ausência de fístula iniciavam dieta oral nesse mesmo dia. A fístula faringocutânea foi definida como qualquer comunicação clinicamente identificada entre a faringe e a pele. Em todos

os doentes o tratamento da mesma passou pelo tratamento conservador com cuidados de penso regulares e compressão cervical.

As variáveis colhidas tiveram por base os registos informáticos clínicos dos doentes e incluíram a informação demográfica, comorbilidades médicas, estadiamento tumoral, e o desenvolvimento de fístula faringocutânea no pós-operatório.

Os outcomes definidos foram a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD). A SG foi definida desde a data do procedimento cirúrgico até à data da morte por qualquer causa. A SLD foi definida desde a data do procedimento cirúrgico até à data de recorrência da doença (local, regional ou à distância) ou morte. A data de recorrência da doença foi determinada através dos resultados de biópsias ou de estudos imagiológicos.

O estadiamento tumoral reportado foi elaborado com base no manual de estadiamento TMN da AJCC, 7ª edição.<sup>8</sup>

### Análise estatística

Para analisar os resultados de sobrevivência e riscos associados foram utilizadas a análise de Kaplan-Meier e regressão multivariada através modelo de riscos proporcionais de Cox, respetivamente. A análise estatística descritiva e inferencial foi realizada com recurso ao programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS®), versão 29 e foi estabelecido um nível de significância estatística para  $p < 0.05$ . A elaboração deste artigo teve como base as *guidelines* STROBE para estudos observacionais.<sup>9</sup>

## Resultados

### Caracterização da amostra

Foram incluídos 50 doentes no estudo, dos quais 48 (96%) eram do sexo masculino e 2 (4%) do sexo feminino. A média de idades foi de  $59.6 \pm 10.1$  anos. O tempo mediano de seguimento dos doentes foi de 67 meses (mínimo de 7 meses e máximo de 118 meses). Relativamente ao local afetado, 19 (38%) apresentavam um tumor supraglótico, 10 (20%) apresentavam um tumor glótico, 10 (20%) apresentavam um

tumor hipofaríngeo e 11 (22%) apresentavam um tumor transglótico. Relativamente ao tipo de cirurgia, 38 (76%) dos doentes foram submetidos a LT e 12 (24%) dos doentes foram submetidos a FLT. Relativamente ao estadió TNM, 5 (10%) dos doentes apresentavam doença no estadió II, 13 (26%) no estadió III e 32 (64%) no estadió IVa. Margens negativas foram obtidas em 42 (84%) dos doentes. Durante o período de seguimento ocorreram 22 óbitos. Em relação às causas de morte, 2 (4%) deveram-se a recidiva locorregional, 4 (8%) a recidiva à distância, 4 (8%) por recidiva locorregional e à distância, 6 (12%) por surgimento de um segundo tumor primário e 6 (12%) por causa não oncológica.

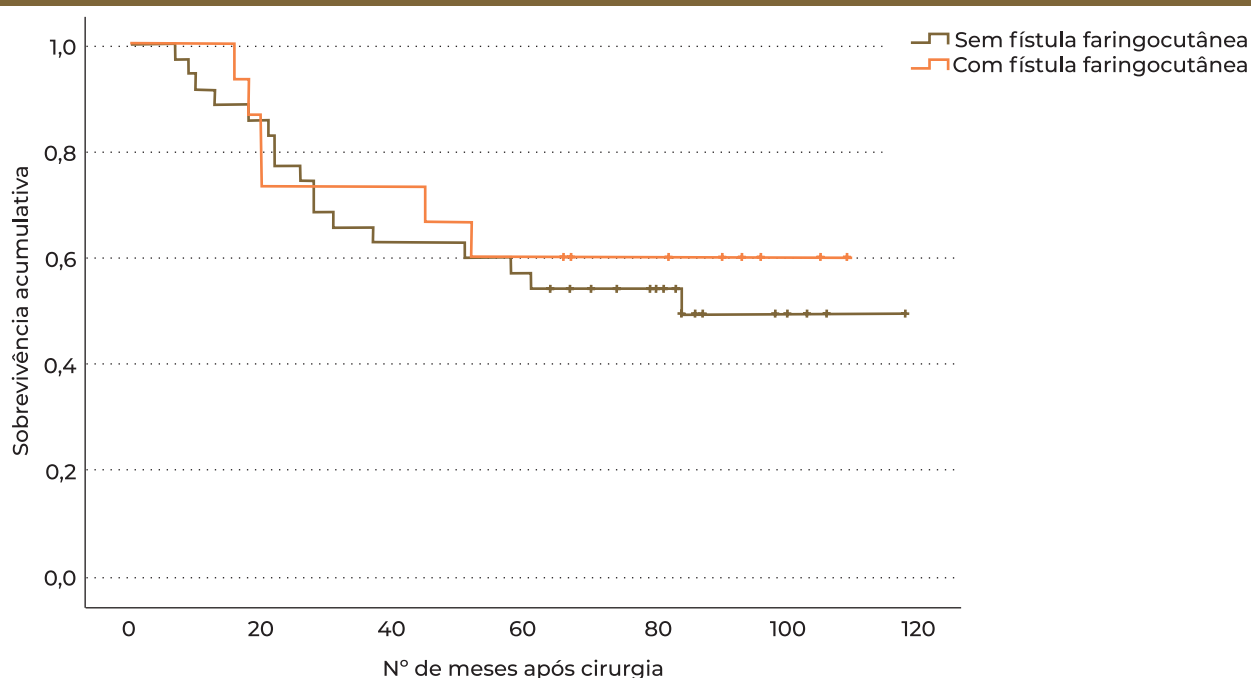
### Análise de sobrevivência

As curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier para a sobrevida global e a sobrevida livre de doença encontra-se representada nas figuras 1 e 2, respetivamente. A sobrevida global a 5 anos para os doentes sem fístula faringocutânea foi de 57% e para os doentes com fístula faringocutânea foi de 60%, enquanto a sobrevida livre de doença a 5 anos foi de 54% para os doentes sem fístula faringocutânea

e de 60% para os doentes com fístula faringocutânea. A análise de sobrevivência não demonstrou diferenças significativas entre os dois grupos para a sobrevida global e sobrevida livre de doença, com um teste de log rank com um valor de significância de  $p=0.642$  e  $p=0.610$ , respetivamente.

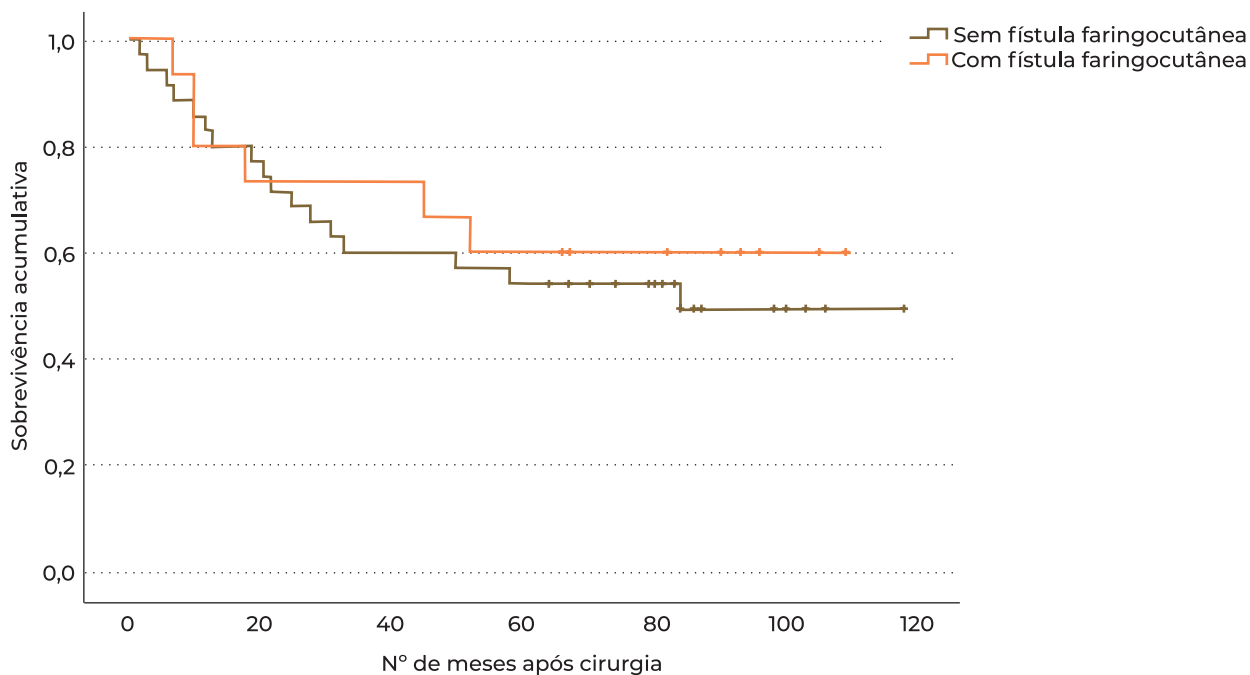
Para estudo de potenciais confundidores foi realizada uma análise multivariada tendo em conta fatores clinico-patológicos com possível impacto na SG e SLG (tabela 1). Do modelo multivariado analisado, para a SG, a hipertensão arterial e a insuficiência cardíaca revelaram diferenças estatisticamente significativas com *hazard ratios* de 5.12 ( $p=0.025$ ) e 9.55 ( $p=0.043$ ), respetivamente. Em relação à análise multivariada para a SLD nenhuma das covariáveis revelou diferenças estatisticamente significativas.

Figura 1  
Sobrevida global entre doentes com ou sem presença de fístula faringocutânea



**Figura 2**

Sobrevida livre de doença entre doentes com ou sem presença de fístula faringocutânea



**Tabela 1**

Análise multivariada das variáveis clínico-patológicas na sobrevivência global e sobrevivência livre de doença

Variáveis	SG		SLD	
	HR (IC 95%)	Valor p	HR (IC 95%)	Valor p
<b>Tipo de cirurgia</b>				
Laringectomia	Referência	0.698	Referência	0.839
Faringolaringectomia	1.66 (0.13-21.17)		0.75 (0.05-12.24)	
<b>Estadiamento</b>				
II	Referência		Referência	
III	1.16 (0.13-10.54)	0.898	1.29 (0.13-12.30)	0.828
IVa	1.54 (0.20-11.71)	0.677	1.79 (0.21-14.86)	0.591
<b>Presença de fístula</b>	0.31 (0.07-1.40)	0.128	0.34 (0.08-1.56)	0.165
<b>Margens positivas</b>	2.77 (0.48-16.03)	0.257	1.54 (0.27-8.81)	0.625
<b>Radioterapia pré-operatória</b>	9.25 (0.57-151.48)	0.119	13.77 (0.85-223.86)	0.065
<b>Traqueostomia no mesmo tempo cirúrgico</b>	0.39 (0.11-1.40)	0.147	0.59 (0.16-2.09)	0.410
<b>Local</b>				
Supraglótico	Referência		Referência	
Glótico	0.51 (0.10-2.49)	0.404	0.50 (0.10-2.41)	0.388
Hipofaringe	1.62 (0.07-36.27)	0.762	4.48 (0.13-146.02)	0.399
Transglótico	0.42 (0.79-2.21)	0.305	0.52 (0.10-2.56)	0.417
<b>Hipertensão Arterial</b>	5.12 (1.23-21.37)	0.025*	3.55 (0.84-14.95)	0.085
<b>Diabetes Mellitus</b>	0.15 (0.02-1.37)	0.092	0.24 (0.03-1.91)	0.177
<b>Dislipidemia</b>	0.30 (0.06-1.40)	0.125	0.35 (0.07-1.73)	0.198
<b>Insuficiência Cardíaca</b>	9.55 (1.07-85.14)	0.043*	3.76 (0.54-26.16)	0.181

Legenda: SG – sobrevivida global, SLD – sobrevivida livre de doença, HR – hazard ratio, IC – intervalo de confiança. Realçados encontram-se os valores de  $p < 0.05$

## Discussão

A FFC é uma importante complicação pós-operatória da LT/FLT, frequentemente aumentando o tempo de hospitalização<sup>7</sup>, os custos médicos, causando um aumento da morbimortalidade peri-operatória. Para além do mais, pode contribuir para atrasos na reabilitação do doente, bem como no início de outros possíveis tratamentos adjuvantes pós-operatórios. A taxa de FFC encontrada no nosso estudo (30%) está de acordo com os valores reportados na literatura, apesar de haver uma grande variação entre estudos<sup>1,2,3,4,5,6,10</sup>.

A relação entre inflamação local e recidiva/progressão tumoral tem vindo a ser estudada em múltiplos tumores, apesar de ainda haver pouco conhecimento de como a inflamação e infeção regional podem afetar os outcomes oncológicos. Os doentes com FFC podem desenvolver uma intensa inflamação local, pelo contacto da saliva com os tecidos cervicais, frequentemente gerando uma infeção bacteriana suprajacente. Deste processo podem advir complicações como desequilíbrios nutricionais, pneumonia de aspiração, *carotid blow-out* e prolongamento do tempo de hospitalização.<sup>11,12</sup>

Estudos recentes demonstraram que a FFC está associada, em LT de resgate, a um aumento do risco de desenvolvimento de metástases à distância, não parecendo contudo ter impacto na SG ou SLD<sup>6</sup> e que as LT de resgate estão associadas a formação mais precoce de FFC, comparativamente com LT primárias<sup>3</sup>. Vários estudos têm analisado o impacto da infeção da ferida cirúrgica nos carcinomas epidermoides da cabeça e pescoço, havendo estudos a demonstrar impacto na SLD<sup>13</sup> e outros não encontrando diferenças na SG<sup>14,15</sup>. Diversos fatores têm sido identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de FFC: anemia e hipoalbuminemia pós-operatória, radioterapia prévia, traqueostomia prévia, margens cirúrgicas positivas, bem como estadio e localização do tumor.<sup>2,3,4,6,10</sup> A presença de margens cirúrgicas positivas como fator de risco de FFC pode justificar uma possível associação entre FFC e aumentos de

risco de recidiva local/regional. O nosso trabalho demonstrou que a presença ou ausência de FFC peri-operatória nos doentes submetidos LT ou FLT não parece ter impacto nos outcomes oncológicos a longo prazo, com taxas de SG e SLD semelhantes. Das covariáveis estudadas, apenas a presença de hipertensão arterial e insuficiência cardíaca pareceu influenciar a SG dos doentes, algo facilmente explicado pelos riscos cardiovasculares inerentes a estas patologias que têm um impacto importante na SG. O estadio do tumor não teve relação com a SG e SLD, algo que pode ser explicado pelo possível reduzido tamanho amostral.

O nosso trabalho tem algumas limitações a considerar. Pelo facto de se tratar de um estudo retrospectivo, não foi possível o controlo de variáveis confundidoras que não se encontrassem nos registos clínicos. O tamanho amostral englobado neste estudo também foi limitado, com poucos óbitos por recidiva local/regional e à distância, pelo poderá ser necessário uma amostra maior para se objetivar possíveis diferenças nos outcomes oncológicos.

Apesar das limitações apresentadas, este estudo é um dos poucos a avaliar diretamente o impacto da FFC no prognóstico dos doentes submetidos a LT/FLT, sendo que a literatura é, no geral, muito parca nas áreas das FFC e da sua relação nos outcomes oncológicos. Futuramente seria pertinente a realização de um estudo prospetivo multicêntrico para providenciar um maior poder estatístico e uma melhor validação externa.

## Conclusão

O nosso estudo de coorte retrospectivo não encontrou relação entre a presença de FFC e o impacto na SG e SLD em doentes submetidos a LT/FLT para tratamento de carcinoma epidermoide laríngeo/hipofaríngeo. Contudo, estudos prospetivos adicionais são recomendados para uma melhor compreensão desta relação e possíveis mecanismos intervenientes.

## Conflito de Interesses

Os autores declaram que não têm qualquer conflito de interesse relativo a este artigo.

## Confidencialidade dos dados

Os autores declaram que seguiram os protocolos do seu trabalho na publicação dos dados de pacientes.

## Proteção de pessoas e animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estão de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos diretores da Comissão para Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

## Financiamento

Este trabalho não recebeu qualquer contribuição, financiamento ou bolsa de estudos.

## Disponibilidade dos Dados científicos

Não existem conjuntos de dados disponíveis publicamente relacionados com este trabalho.

## Referências bibliográficas

1.Wang M, Xun Y, Wang K, Lu L, Yu A, Guan B. et al. Risk factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020 Feb;277(2):585-599. doi: 10.1007/s00405-019-05718-9.

2.Rao KN, Arora RD, Singh A, Nagarkar NM, Aggarwal A. Pharyngocutaneous fistula following primary total laryngectomy: a meta-analysis. *Indian J Surg Oncol*. 2022 Dec;13(4):797-808. doi: 10.1007/s13193-022-01581-z.

3.Busoni M, Deganello A, Gallo O. Pharyngocutaneous fistula following total laryngectomy: analysis of risk factors, prognosis and treatment modalities. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2015 Dec;35(6):400-5. doi: 10.14639/0392-100X-626.

4.Dedivitis RA, Aires FT, Cernea CR, Brandao LG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: systematic review of risk factors. *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1691-7. doi: 10.1002/hed.23804.

5.Michael RC, Das S, Mani S, Arunagiri S, Thomas R, Vediappan RS. et al. Pharyngocutaneous fistula following primary and salvage laryngectomy: aetiology and predictive factors. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct;74(Suppl 2):2139-2148. doi: 10.1007/s12070-020-02046-x.

6.Davies JC, Hugh S, Rich JT, de Almeida JR, Gullane PJ, Orsini M. et al. Association of pharyngocutaneous fistula with cancer outcomes in patients after laryngectomy: a multicenter collaborative cohort study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2021 Dec 1;147(12):1027-1034. doi: 10.1001/jamaoto.2021.1545.

7.Kim YH, Roh JL, Choi SH, Nam SY, Kim SY. Prediction of pharyngocutaneous fistula and survival after salvage laryngectomy for laryngohypopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. 2019 Sep;41(9):3002-3008. doi: 10.1002/hed.25786.

8.Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun;17(6):1471-4. doi: 10.1245/s10434-010-0985-4.

9.von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):800-4. doi: 10.1097/EDE.0b013e3181577654.

10.Kim DH, Kim SW, Hwang SH. Predictive value of risk factors for pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Laryngoscope*. 2023 Apr;133(4):742-754. doi: 10.1002/lary.30278.

11.Chotiparnich A, Wongmanee S. Incidence of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy and its relationship with the shapes of mucosa closure: a meta-analysis. *Cureus*. 2022 Sep 6;14(9):e28822. doi: 10.7759/cureus.28822.

12.Cohen J, Reed W, Foster MW, Kahmke RR, Rocke DJ, Puscas L. et al. Octreotide may improve pharyngocutaneous fistula healing through downregulation of cystatins: A pilot study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2022 Nov 28;8(1):113-119. doi: 10.1002/liv.2962.

13.Gonzalez-Marquez R, Rodrigo JP, Suarez Nieto C. Prognostic significance of postoperative wound infections after total laryngectomy. *Head Neck*. 2012 Jul;34(7):1023-7. doi: 10.1002/hed.21866.

14.Penel N, Fournier C, Roussel-Delvallez M, Lefebvre D, Kara A, Mallet Y. et al. Prognostic significance of wound infections following major head and neck cancer surgery: an open non-comparative prospective study. *Support Care Cancer*. 2004 Sep;12(9):634-9. doi: 10.1007/s00520-004-0600-y.

15.Penel N, Fournier C, Lefebvre D, Lefebvre JL. Multivariate analysis of risk factors for wound infection in head and neck squamous cell carcinoma surgery with opening of mucosa. Study of 260 surgical procedures. *Oral Oncol*. 2005 Mar;41(3):294-303. doi: 10.1016/j.oraloncology.2004.08.011.