

Complicações pós-laringectomia total - Fatores de risco e abordagem do doente no peri-operatório

Complications after total laryngectomy - Risk factors and perioperative approach to the patient

Sónia P. Martins • Helena Silveira • Mafalda Sousa • Margarida Santos • Ricardo P. Vaz

RESUMO

Objetivos: Investigar características do doente submetido a laringectomia total (LT) com potencial impacto no aparecimento de complicações pós-operatórias. Delinear estratégias de vigilância peri-operatórias de forma a prevenir complicações.

Material e métodos: Estudo retrospectivo que incluiu 57 doentes operados por carcinoma epidermóide laríngeo/hipofaríngeo entre 2007 e 2019. Os parâmetros avaliados incluíram o estado nutricional de doentes laringectomizados, fatores cirúrgicos e características da neoplasia.

Resultados: A frequência de complicações no pós-operatório foi de 43,8% - fístula faringocutânea (19,3%), abscesso cervical (17,5%) e seroma/hematoma (7%). O aparecimento de complicações aumentou significativamente o tempo de internamento ($p < 0.001$). Verificou-se uma associação significativa entre valores mais elevados de leucócitos e o aparecimento de complicações ($p = 0.025$). Todos os doentes com IMC < 20 kg/m² e albumina < 35 g/L complicaram com fístula faringocutânea.

Conclusões: As complicações pós-LT aumentam significativamente o tempo de internamento. Uma abordagem multidisciplinar peri-operatória é fundamental para reduzir a taxa de complicações pós-operatórias.

Palavras-chave: laringectomia total; nutrição; fístula faringocutânea.

Sónia P. Martins

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Helena Silveira

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Mafalda Sousa

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Departamento de Cirurgia e Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Portugal

Margarida Santos

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João

Ricardo P. Vaz

Serviço de Otorrinolaringologia do Centro Hospitalar Universitário de São João, Unidade de Anatomia - Departamento de Biomedicina da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Center for Health Technology and Services Research (CINTESIS), Porto, Portugal

Correspondência:

Sónia P. Martins
soniamartins19@gmail.com

ABSTRACT

Objectives: To investigate the potential association between characteristics of patients submitted to total laryngectomy (TL) and postoperative complications. To outline perioperative strategies in order to prevent complications.

Material and methods: Retrospective study that included 57 patients operated for larynx/pharynx epidermoid carcinoma between 2007 and 2019. Evaluated parameters included laryngectomized patient's nutritional status, surgical factors, and neoplasm characteristics.

Results: The overall postoperative complications rate was 43.8%: pharyngocutaneous fistula (19.3%), cervical abscess (17.5%) and seroma/hematoma (7%). The duration of hospital stays increased significantly ($p < 0.001$) with postoperative complications and there was a significant association between higher leucocyte values and the development of complications ($p = 0.025$). All patients presenting BMI < 20 kg/m² and albumin < 35 g/L had pharyngocutaneous fistula.

Conclusions: Post laryngectomy complications increase significantly the length of hospital stay. A multidisciplinary approach is crucial to reduce the rate of these situations.

Keywords: total laryngectomy, nutrition, pharyngocutaneous fistula.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, tem-se verificado um aumento exponencial de modalidades terapêuticas preservadoras de órgão, onde se inclui a radioterapia e quimioterapia, no tratamento de neoplasias da laringe ou faringe. Também o desenvolvimento tecnológico permitiu o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas menos mutilantes e com menores sequelas ao nível da deglutição, fonação e respiração, como a resseção tumoral por via transoral com LASER CO₂¹. Apesar de todos estes avanços, a laringectomia total (LT) mantém-se como tratamento de primeira linha nos carcinomas localmente avançados da laringe ou hipofaringe^{1,2}.

A LT é um dos procedimentos cirúrgicos mais temidos pelos doentes, tanto pelo carácter mutilante da cirurgia, com inevitável adaptação a uma nova forma de respiração e fonação/comunicação, como também pelas dificuldades e riscos pós-operatórios associados ao procedimento.

A fístula faringocutânea (FFC) e a infeção da ferida cirúrgica são as principais complicações pós-LT³. A FFC, uma comunicação anómala entre a faringe e a pele através da qual ocorre fuga de saliva, é a complicação *major* mais frequente após LT^{3,4}.

A complexidade do doente oncológico, associada à heterogeneidade de tratamentos efetuados nestes doentes, dificultam obtenção de um nível de evidência adequado no que diz respeito à vigilância e abordagem do doente laringectomizado no pós-operatório imediato.

Os autores procuraram analisar as características clínicas do doente submetido a LT que possam influenciar o aparecimento de complicações pós-operatórias e definir ações específicas para a prevenção de complicações pós-LT a curto prazo.

MATERIAL E MÉTODOS

Doentes incluídos e considerações éticas

Este estudo incluiu os doentes submetidos a laringectomia total primária por carcinoma epidermóide da laringe/faringe, entre março de 2007 e agosto de 2019, num total de 57 doentes. Doentes com neoplasias de outro tipo histológico ou de outras localizações foram excluídos.

Em todos os doentes foi realizado, associadamente à LT, esvaziamento ganglionar cervical bilateral. As cirurgias foram realizadas pela mesma equipa de Especialistas de ORL. Todos os doentes receberam antibioterapia profilática cirúrgica.

Recolha dos dados

Estudo retrospectivo, realizado no Centro Hospitalar Universitário de São João. Os dados foram obtidos através dos registos clínicos eletrónicos e incluíram: idade, género, fatores cirúrgicos (duração da cirurgia e tipo de sutura), história de consumo de drogas e fatores inerentes à neoplasia (localização e estadiamento segundo a oitava edição da *American Joint Committee on Cancer*). Foram ainda analisados fatores nutricionais, nomeadamente o índice de massa corporal (IMC), a diferença de peso à data de alta e à admissão, a existência de avaliação por Nutrição durante o internamento e parâmetros laboratoriais (albumina, hemoglobina, leucócitos e proteína C reativa (PCR)).

Outcomes estudados

Os doentes foram agrupados de acordo com a existência ou não de complicações no pós-operatório. Analisou-se o impacto de fatores demográficos, clínicos, analíticos e cirúrgicos no aparecimento de complicações pós-LT.

Análise estatística

A análise estatística foi efetuada através do programa SPSS, versão 23. Para detetar diferenças entre os grupos de doentes com e sem complicações, foram usados testes *t*, *Mann-Whitney* e *one-way ANOVA*.

RESULTADOS

Os dados demográficos dos doentes são apresentados na tabela 1. Este estudo incluiu 57 doentes com idades compreendidas entre os 49 e os 84 anos de idade (média 66 anos, desvio padrão 8,46 anos). A grande maioria dos doentes – 53 (93%) – eram do género masculino.

A maioria dos doentes apresentava hábitos tabágicos e alcoólicos - 51 (89,5%) e 48 (84,2%), respetivamente. Quanto ao consumo de drogas ilícitas, apenas 3 (5,3%) doentes admitiram ser toxicodependentes. Quinze (26,3%) doentes apresentavam história de doença psiquiátrica com manifestações psicóticas ou depressivas graves. Nestes doentes foi necessária vigilância por Psiquiatria durante o internamento. Doze doentes (21,1%) necessitaram do apoio do Serviço Social, na maioria das vezes por não serem autónomos no cuidado da traqueostomia e não terem o apoio familiar necessário. Dez doentes (17,5%) apresentavam um IMC inferior ao normal à admissão hospitalar.

Aproximadamente metade dos doentes – 29 (50,9%) – tinham diagnóstico de carcinoma epidermóide transglótico, envolvendo as regiões supraglótica, glótica e subglótica. Quinze (26,3%) doentes apresentavam neoplasia localizada apenas na região supraglótica. Seis (10,5%), 3 (5,3%) e 4 (7,0%) dos doentes apresentavam tumores localizados nas regiões glótica, subglótica e hipofaríngea, respetivamente. A maioria (75,4%) dos doentes apresentava-se no estadiamento pT3 ou pT4a. Trinta e dois (56,1%) doentes não tinham metastização ganglionar. Os restantes apresentavam-se no estadiamento pN1 [7 (12,3%)], pN2 [14 (24,6%)] e pN3 [4 (7%)].

Relativamente aos fatores relacionados com a cirurgia, o tipo de sutura utilizado foi manual em 27 (47,4%) e automática em 11 (19,3%) dos casos (19 valores omissos). A duração média da cirurgia foi de 350 minutos (desvio padrão 79,9 minutos; mínimo 215, máximo 587 minutos).

Vinte e cinco (43,86%) doentes tiveram complicações pós-operatórias (tabela 2). Dez (17,5%) doentes apresentaram infeção cervical complicada de abscesso com necessidade de reintervenção cirúrgica, 4 (7,0%) doentes complicaram com seroma ou hematoma que foi drenado sob anestesia local ou geral e 11 (19,3%) apresentaram FFC. Seis dos doentes com FFC necessitaram de tratamento cirúrgico, sendo que 2 doentes foram submetidos a encerramento com retalho de músculo grande peitoral e em 4 doentes foi efetuado o encerramento com retalho pediculado supraclavicular. Em 5 doentes as FFC resolveram com tratamento conservador através da realização de pensos compressivos.

Os doentes sem complicações pós-operatórias tiveram alta ao final de uma mediana de 15 dias [amplitude interquartil (AIQ) de 1 dia], os doentes com complicações apenas saíram ao final de uma mediana de 29,5 dias (AIQ de 16 dias), o que resultou num compreensível aumento significativo do tempo de internamento

TABELA 1

Características dos doentes

	Total dos doentes avaliados	Doentes com complicações	Doentes sem complicações
Idade (anos)			
mínima-máxima	49-84	52-81	49-84
média (desvio padrão)	65,56 (8,46)	65,28 (8,51)	65,78 (8,55)
Género masculino, n (%)	53 (93)	24 (96)	29 (90,6)
Tabagismo, n (%)	51 (89,5)	23 (92)	28 (87,5)
Alcoolismo, n (%)	48 (84,2)	22 (88)	27 (84,4)
Consumo de drogas ilícitas, n (%)	3 (5,3)	0 (0)	3 (9,4)
Doença psiquiátrica grave, n (%)	15 (26,3)	8 (32)	7 (21,9)
Caso social, n (%)	12 (21,1)	4 (16)	10 (31,3)
IMC < 20kg/m ² , n (%) *	10 (17,5)	4 (25)	6(24)
Localização da neoplasia, n (%)			
supraglótica	15 (26,3)	5 (20)	10 (31,3)
glótica	6 (10,5)	5 (20)	1 (3,1)
subglótica	3 (5,3)	0 (0)	3 (9,4)
transglótica	29 (50,9)	13 (52)	16 (50,9)
hipofaringe	4 (7,0)	2 (8)	2 (6,3)
Estadiamento patológico T, n (%)			
1/2	14 (24,5)	7 (28)	7 (21,9)
3/4a	43 (75,5)	18 (72)	25 (78,1)
Estadiamento patológico N, n (%)			
0	32 (56,1)	15 (60)	17 (53,1)
1	7 (12,3)	3 (12)	4 (12,5)
2	14 (24,6)	5 (20)	9 (28,1)
3	4 (7)	2 (8)	2 (6,3)
Tipo de sutura, n (%) #			
manual	27 (47,4)	10 (71,4)	17 (70,8)
automática	11 (19,3)	4 (28,6)	7 (29,2)
Duração da cirurgia (minutos)			
mínima-máxima	215-587	251-510	215-587
média (desvio padrão)	350,1 (79,9)	365,72 (72,73)	352,13 (85,77)
Hemoglobina (g/dL), mediana (AIQ)	11,65 (1,75)	11,7 (2)	11 (1,68)
Leucócitos (x10 ⁹ /L), mediana (AIQ)	11,55 (2,47)	13,01 (5,65)	10,23 (4,25)
Proteína C reativa (mg/L), mediana (AIQ)	10,2 (22,6)	12,1 (34,97)	6,3 (17,3)
Albumina (g/L), mediana (AIQ)	31,4 (6,3)	29,6 (8,9)	32,55 (4,48)

* valores omissos - 16 (28,1%); # valores omissos - 19 (33,3%); AIQ - amplitude interquartil

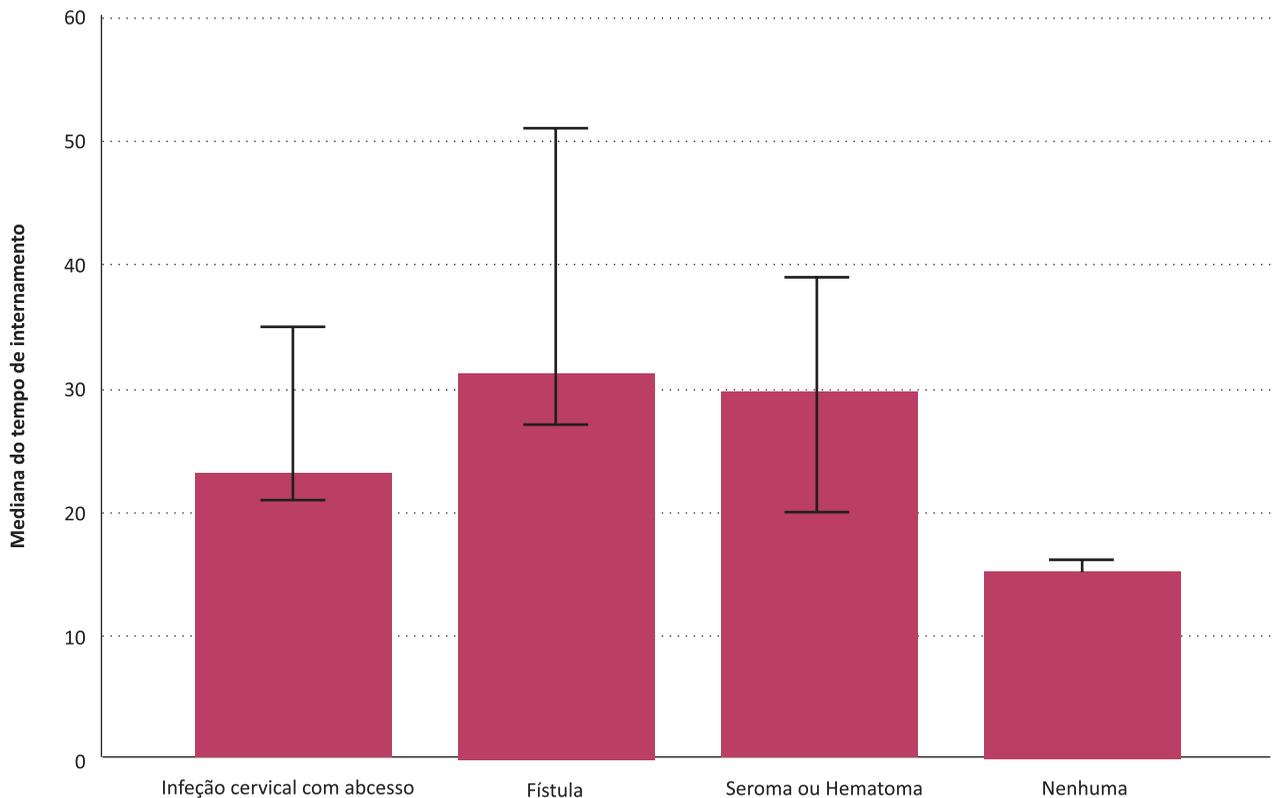
TABELA 2

Complicações pós-operatórias de laringectomia total

	n (%)
Nenhuma	32 (56,1)
Abcesso cervical	10 (17,5)
Seroma ou hematoma	4 (7,0)
Fístula faringocutânea	11 (19,3)

FIGURA 1

Variação do tempo de internamento com o tipo de complicação



($p < 0.001$) (figura 1). De entre as complicações, verificou-se uma maior variabilidade e duração do internamento nos casos de FFC (mediana de 31 dias, AIQ de 14 dias). Os doentes sem complicações apresentaram valores médios de leucócitos de $10,86 \times 10^9/L$ [desvio padrão (DP) 3,70] e os doentes com complicações tinham valores médios de leucócitos de $13,47 \times 10^9/L$ (DP 4,33), tendo-se verificado uma associação significativa entre valores mais elevados de leucócitos e o aparecimento de complicações ($p = 0.025$). Esta associação não se verificou para os valores de hemoglobina, PCR, albumina e rácio PCR/albumina.

Todos os doentes que apresentavam um grau de desnutrição severo, $IMC < 20 \text{ kg/m}^2$ e albumina $< 35 \text{ g/L}$, complicaram com FFC.

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação ao consumo de drogas ilícitas, presença de doença psiquiátrica grave, necessidade de apoio do Serviço Social, comorbilidades cardíacas ou pulmonares e fatores relacionados com a cirurgia propriamente dita, nomeadamente, tipo de sutura esofágica e duração da cirurgia.

DISCUSSÃO

A LT mantém-se como tratamento de primeira linha no tratamento das neoplasias localmente avançadas da laringe e faringolaringe com morbilidade física e psicológica expectável. Como esperado, e de acordo

com a epidemiologia das neoplasias da laringe ou faringe, a grande maioria dos doentes eram do género masculino e tinham antecedentes de hábitos tabágicos ou alcoólicos. Esta tendência manteve-se quando analisada a porção de doentes que complicaram após LT.

A existência de complicações no pós-operatório resultou num prolongamento significativo da duração da hospitalização dos doentes laringectomizados, o que se coaduna com a literatura vigente^{5,6}. No presente estudo, o aparecimento de complicações praticamente duplicou a duração do internamento. O período de internamento foi mais prolongado quando houve necessidade de reintervenção cirúrgica, nomeadamente para o tratamento de FFC.

As taxas de complicações pós-LT presentes na literatura variam entre os 10 e os 37,7%^{3,6-8}. Neste estudo, a frequência de complicações pós-LT foi de 43,9%, ligeiramente superior à encontrada na literatura. A meta-análise de Sayles e Grant reporta uma incidência média de 14,3% para o aparecimento de FFC⁴, comparativamente a 19,3% do presente trabalho.

Vários fatores de risco têm sido apontados para o aparecimento de complicações pós-LT, entre eles a irradiação prévia à cirurgia^{6,8}, a hipoalbuminemia⁸⁻¹⁰, o tabagismo⁶, níveis de hemoglobina $< 12 \text{ g/dL}$ ¹⁰, maior duração da cirurgia, a idade avançada e o uso de corticosteroides⁷. Neste estudo, observou-se uma

associação significativa entre valores mais elevados de leucócitos e o aparecimento de complicações. Este achado pode ser ocasional, dadas as limitações do tipo de estudo e da amostra. Contudo, a leucocitose está associada a um estado inflamatório, o que poderá explicar o facto de haver uma associação positiva entre o aumento de leucócitos e a existência de complicações pós-LT.

Os níveis de hemoglobina refletem o estado geral do doente, bem como a sua tolerância a perdas hemáticas intraoperatórias e risco de perturbações hemodinâmicas. Contudo, este estudo não encontrou diferenças entre o nível de hemoglobina e o aparecimento de complicações, o que está de acordo com outras publicações^{3,11}. Pelo contrário, existem estudos que consideram a anemia um potencial fator de risco de complicações pós-LT^{7,8,10}.

Dados recentes relacionam os níveis de PCR com o aparecimento de complicações pós-cirúrgicas. Esta associação é desconhecida em doentes pós-LT. No presente trabalho, não se encontraram diferenças entre o valor isolado de PCR e a existência de complicações pós-LT. A albumina é um dos marcadores utilizados para avaliar o estado nutricional do doente. No entanto, a albumina é uma proteína de fase aguda negativa e, por isso, o seu valor como preditor do estado nutricional pode estar subestimado em estados inflamatórios crónicos/doenças malignas. Neste estudo, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre o nível de albumina e a existência de complicações pós-LT. Estes resultados são concordantes com os dados demonstrados por Le Flem et al.¹¹ e diferem de outros estudos que evidenciam o impacto da hipoalbuminemia no aparecimento de complicações pós-LT⁸⁻¹⁰.

Um estudo recente revelou que um rácio PCR/albumina < 0.32 seria um indicador útil no prognóstico dos resultados pós-operatórios a longo prazo em doentes com carcinoma da faringe ou laringe¹². O nosso trabalho, tal como o estudo Kuboki et al., não mostrou diferenças relativamente à associação do rácio PCR/albumina no aparecimento de complicações. Contudo, permanece por clarificar o seu impacto nas primeiras semanas pós-LT.

A heterogeneidade entre os estudos existentes acerca de complicações pós laringectomia é muito significativa⁴, o que dificulta consideravelmente a obtenção de conclusões cientificamente válidas. Algumas razões para essa heterogeneidade prender-se-ão, por um lado, com os diferentes critérios de inclusão e exclusão dos estudos, uns reportam apenas dados de doentes submetidos a LT primária, ao passo que outros analisam uma coorte de doentes submetidos a LT primária e secundária. Por outro lado, existe grande variabilidade nas técnicas cirúrgicas utilizadas, que podem envolver ou não a reconstrução com enxertos ou retalhos. Além disso, existem diferenças ao reportar o tipo de complicações observadas, i.e., alguns estudos

reportam apenas a incidência de FFC, outros referem-se apenas a infeção, e outros consideram o espectro “infeção superficial – infeção profunda – deiscência – fístula”.

Apenas recentemente se tem verificado maior interesse e investigação relacionados com os aspetos nutricionais no doente com cancro da cabeça e pescoço. Estes doentes estão particularmente propensos à desnutrição. Por um lado, devido à ingestão diminuída de vitaminas e nutrientes frequentemente observada nos doentes com hábitos tabágicos ou alcoólicos¹³. Por outro lado, o estado nutricional é agravado pelos sintomas inerentes à patologia, como por exemplo a odinofagia, a disfagia, a anorexia e a depressão. Não raras vezes, e como se verificou neste estudo em 21,1% dos casos, uma parte significativa dos doentes carece de suporte social, o que também por si só aumenta o risco de desnutrição¹⁴. Foi demonstrado que a malnutrição e a sarcopenia são fatores de risco para o aparecimento de complicações no pós-operatório de doentes com cancro da cabeça e pescoço, propiciando sobretudo ao aparecimento de infeção da ferida operatória⁵. Tem sido dada particular atenção à massa muscular, cujo baixo nível é fator de risco independente para o aparecimento de FFC^{5,15}. De facto, neste estudo verificou-se que todos os doentes que apresentavam desnutrição severa complicaram com FFC.

Torna-se assim crucial avaliar o doente pré-operatoriamente do ponto de vista nutricional e, na maioria dos casos a referência especializada a Nutrição. Na avaliação pré-operatória dos doentes, foi apontado como melhor indicador do risco de complicações pós-operatórias a perda de peso >5% no último mês ou >10% nos últimos 6 meses¹⁴. Apesar de ainda não haver evidência científica suficiente e a avaliação e suporte nutricional pré-LT não estar globalmente sistematizada, foi demonstrado que a taxa de complicações pós-operatórias diminui nos doentes que obtêm aconselhamento individualizado pré-operatório¹⁶. Além disso, a prescrição de fórmulas nutricionais específicas e a recomendação de exercício físico parece diminuir as complicações no pós-operatório em doentes com cancro da cabeça e pescoço⁵.

Um outro aspeto a considerar na avaliação pré-tratamento do doente é a necessidade de nutrição entérica, através de sonda nasogástrica (SNG) ou gastrostomia. Esta deverá ser colocada quando se estimar uma ingestão alimentar inadequada superior a 10 dias¹⁷. Nos casos em que se prevê a necessidade de nutrição entérica por um período superior a 4 semanas, está indicada a colocação de uma gastrostomia. A gastrostomia é globalmente mais aceite do que a SNG e permite um melhor controlo do peso durante o tratamento oncológico^{17,18}. Além disso, nos casos em que há disfagia, desnutrição severa e mau estado geral, a gastrostomia percutânea endoscópica demonstrou ter benefícios nos doentes com

cancro da cabeça e pescoço¹⁹. Não obstante, o risco de sementeira/implantação tumoral durante a realização de gastrostomia percutânea endoscópica deve ser considerado. A literatura aponta para um risco inferior a 1 por cada 1000 doentes²⁰. No pós-operatório, a vigilância apertada com o apoio contínuo de Nutrição é essencial para prevenir e detetar complicações. A introdução precoce de alimentação por via oral, entre o 1º e o 7º dia do pós-operatório, poderá diminuir a duração do internamento e parece ser um fator protetor contra o aparecimento de FFC^{11,17}. Apesar da sua importância como potenciais fatores influenciadores da evolução pós-operatória do doente laringectomizado, não foi possível apurar a percentagem de peso perdido no período pré-operatório nem a administração de antibióticos e corticosteróides nestes doentes. A abordagem peri-operatória dos doentes submetidos a LT é altamente variável²¹, dada a grande complexidade do doente oncológico. Torna-se assim necessária a uniformização da abordagem do doente laringectomizado no pré- e pós-operatório destes doentes. Para isso, estudos prospetivos, multicêntricos e em larga escala que elucidem a importância de potenciais fatores de risco para o aparecimento de complicações pós-LT serão uma mais valia.

CONCLUSÕES

Existe uma preocupação crescente relacionada com as complicações pós-LT e a sua associação com as características dos doentes e parâmetros analíticos. As complicações pós-LT são frequentes e aumentam significativamente o tempo de internamento. Os resultados obtidos parecem promissores na identificação de fatores de risco que possam ser identificados e corrigidos precocemente. Uma abordagem multidisciplinar peri-operatória, incluindo uma correção pré-operatória de desequilíbrios nutricionais, parece ser fundamental para reduzir a taxa de complicações pós-operatórias.

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. Forastiere AA, Ismaila N, Lewin JS, Nathan CA, et al. Use of Larynx-Preservation Strategies in the Treatment of Laryngeal Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2018 Apr 10;36(11):1143-1169. doi: 10.1200/JCO.2017.75.7385.
2. Dyckhoff G, Plinkert PK, Ramroth H. A change in the study evaluation paradigm reveals that larynx preservation compromises survival in T4 laryngeal cancer patients. *BMC Cancer*. 2017 Sep 1;17(1):609. doi: 10.1186/s12885-017-3608-7.
3. Thompson CSG, Asimakopoulos P, Evans A, Vernham G, et al. Complications and predisposing factors from a decade of total laryngectomy. *J Laryngol Otol*. 2020 Mar;134(3):256-262. doi: 10.1017/S0022215120000341.
4. Sayles M, Grant DG. Preventing pharyngo-cutaneous fistula in total laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014 May;124(5):1150-63. doi: 10.1002/lary.24448.
5. Caburet C, Farigon N, Mulliez A, Mom T, et al. Impact of nutritional status at the outset of assessment on postoperative complications in head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2019 Dec 20;S1879-7296(19)30208-X. doi: 10.1016/j.anorl.2019.12.005.
6. Goepfert RP, Hutcheson KA, Lewin JS, Desai NG, et al. Complications, hospital length of stay, and readmission after total laryngectomy. *Cancer*. 2017 May 15;123(10):1760-1767. doi: 10.1002/cncr.30483.
7. Helman SN, Brant JA, Kadakia SK, Newman JG, et al. Factors associated with complications in total laryngectomy without microvascular reconstruction. *Head Neck*. 2018 Nov;40(11):2409-2415. doi: 10.1002/hed.25363.
8. Schwartz SR, Yueh B, Maynard C, Daley J, et al. Predictors of wound complications after laryngectomy: A study of over 2000 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004 Jul;131(1):61-8. doi: 10.1016/j.otohns.2003.08.028.
9. Danan D, Shonka DCJ, Selman Y, Chow Z, et al. Prognostic value of albumin in patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*. 2016 Jul;126(7):1567-71. doi: 10.1002/lary.25877.
10. Son HJ, Roh JL, Choi SH, Nam SY, et al. Nutritional and hematologic markers as predictors of risk of surgical site infection in patients with head and neck cancer undergoing major oncologic surgery. *Head Neck*. 2018 Mar;40(3):596-604. doi: 10.1002/hed.25031.
11. Le Flem M, Santini L, Boulze C, Alshukry A, et al. Early oral hydration protects against pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy or total pharyngolaryngectomy. *Head Neck*. 2020 Mar 3. doi: 10.1002/hed.26122.
12. Kuboki A, Kanaya H, Nakayama T, Konno W, et al. Prognostic value of C-reactive protein/albumin ratio for patients with hypopharyngeal and laryngeal cancer undergoing invasive surgery involving laryngectomy. *Head Neck*. 2019 May;41(5):1342-1350. doi: 10.1002/hed.25565.
13. Maggini S, Wintergerst ES, Beveridge S, Hornig DH. Selected vitamins and trace elements support immune function by strengthening epithelial barriers and cellular and humoral immune responses. *Br J Nutr*. 2007 Oct;98 Suppl 1:S29-35. doi: 10.1017/S0007114507832971.
14. Gill A, Farwell DG, Moore MG. Nutrition and Perioperative Care for the Patient with Head and Neck Cancer. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2018 Nov;30(4):411-420. doi: 10.1016/j.coms.2018.06.003.
15. Bril SI, Pezier TF, Tijink BM, Janssen LM, et al. Preoperative low skeletal muscle mass as a risk factor for pharyngocutaneous fistula and decreased overall survival in patients undergoing total laryngectomy. *Head Neck*. 2019 Jun;41(6):1745-1755. doi: 10.1002/hed.25638.
16. Leistra E, Eerenstein SE, van Aken LH, Jansen F, et al. Effect of Early Individualized Dietary Counseling on Weight Loss, Complications, and Length of Hospital Stay in Patients With Head and Neck Cancer: A Comparative Study. *Nutr Cancer*. 2015;67(7):1093-103. doi: 10.1080/01635581.2015.1073755.
17. Talwar B, Donnelly R, Skelly R, Donaldson M. Nutritional management in head and neck cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol*. 2016 May;130(S2):S32-S40. doi: 10.1017/S0022215116000402.
18. Nutrition Support for Adults: Oral Nutrition Support, Enteral Tube Feeding and Parenteral Nutrition. London: National Collaborating

Centre for Acute Care (UK); 2006.

19.Yanni A, Dequanter D, Lechien JR, Loeb I. et al. Malnutrition in head and neck cancer patients: Impacts and indications of a prophylactic percutaneous endoscopic gastrostomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2019 Jun;136(3S):S27-S33. doi: 10.1016/j.anorl.2019.01.001.

20.Rowell NP. Tumor implantation following percutaneous endoscopic gastrostomy insertion for head and neck and oesophageal cancer: Review of the literature. *Head Neck.* 2019 Jun;41(6):2007-2015. doi: 10.1002/hed.25652.

21.Ahmed OH, Roden DF, Ahmed YC, Wang B. et al. Perioperative Management of Total Laryngectomy Patients: A Survey of American Head and Neck Society Surgeons. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2019 Jun;128(6):534-540. doi: 10.1177/0003489419830118.