

Огляди літератури

УДК: 611.91-93:616-006-089.844

ОРО- ТА ФАРИНГОСТОМА. АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ ВІДНОВНОЇ ХІРУРГІЇ ДІЛЯНКИ ГОЛОВИ ТА ШІЙІ

С.Ю. Карп

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
 Кафедра хірургії №1 (зав. - проф. О.В. Лукавецький)

Реферат

У праці проведено аналіз сучасної наукової літератури та прослідковано основні тенденції вивчення етіології, патогенезу, особливостей діагностики, клінічного перебігу та лікувальної тактики щодо оро- та фарингостом, як ускладнення комбінованого лікування онкопатології голови та шиї. Підкреслено складності в лікуванні цього ускладнення, наведено сучасні погляди на його корекцію з акцентом на реконструктивну хірургію.

Мета. Проаналізувати сучасні погляди на етіопатогенез, клініку та можливі варіанти лікування цього ускладнення.

Матеріал і методи. Проведено аналіз наукових публікацій у електронних наукометрических базах даних PubMed, MedLine та Hinari з достатнім рівнем релевантності та узагальнення даних літератури за період від 2006 до 2016 pp. Відібрано 58 першоджерел, які найбільш повноцінно відображають сучасні погляди на стан проблеми.

Результати й обговорення. Поява оро- та фарингостом після комбінованого лікування пухлин голови та шиї залишається актуальним питанням як онкохірургії, так і відновної хірургії загалом. Вони погіршуєть перебіг післяопераційного періоду та обмежують можливості адекватної реабілітації таких пацієнтів. Мультифакторна природа утворення стом не дозволяє до кінця зrozуміти етіопатогенез цього ускладнення та, як наслідок, розробити однозначний профілактичний алгоритм. Водночас, лікування стом може носити як консервативний характер, так і з застосуванням активної хірургічної тактики. Питання вибору методу реконструкції до сьогодні залишається контроверсійним, а методи взаємно конкурентними.

Висновки. Висліди опрацьованих літературних джерел доводять важливість раннього виявлення факторів ризику утворення стом та необхідність у вдосконаленні лікувальної тактики із застосуванням хірургічних методів корекції цього ускладнення.

Ключові слова: реконструктивна хірургія, оростома, фарингостома, рак голови та шиї

Abstract

ORO- AND PHARYNGOSTOMA. RELEVANT QUESTIONS IN HEAD AND NECK RECONSTRUCTIVE SURGERY

S.Y. KARP

The Danylo Halytsky National Medical University in Lviv

This work is the analysis of data of modern scientific sources about main global trends in the study of etiology,

pathogenesis, diagnostic features, clinical course and treatment strategy of oro- and pharyngostomas as a complication of combined treatment of head and neck cancer pathology. The main emphasis is placed on the difficulty of the treatment strategy, especially using active reconstructive surgery procedures.

Aim. To analyze modern views on the etiology, pathogenesis, clinical course and variants of treatment of this complication.

Material and Methods. The analysis of scientific medical publications in electronic databases PubMed, MedLine and Hinari with sufficient level of relevance from 2006 to 2016 was performed and the reviewed data were summarized. Fifty-eight selected sources that most fully reflected the current views of the problem were selected.

Results and Discussion. The appearance of oro- and pharyngostomas after combined treatment of head and neck tumors remains a pressing issue for oncosurgery and reconstructive surgery in general. They worsen the postoperative period and limit the possibility of adequate rehabilitation of these patients. The multifactorial nature of the stomas does not allow to fully understand etiopathogenesis and, consequently, to develop a clear preventive algorithm. At the same time treatment of stomas can be both conservative and employ active surgical procedures. The choice of a method of reconstruction remains controversial, and the methods - mutually competitive.

Conclusion. The reviewed literature data show the importance of early risk factors detection of the formation of the oro- and pharyngostomas and the need to improve the treatment strategy using the surgical correction of this complication.

Keywords: head and neck cancer, orostoma, pharyngostoma, reconstructive surgery

Утворення стом після онкологічних операцій на голові та шиї є серйозним ускладненням, що найчастіше трапляється після розширеніх та комбінованих операцій. Незважаючи на візуальну доступність пухлин ротової порожнини та глотки, близько 2/3 первинних пацієнтів потрапляють до лікувальних закладів з III-IV стадіями завхворювання [4]. Така стадійність процесу не дає об'єктивної можливості обмежитись малотравматичними оперативними втручаннями і вимагає застосування розширено-комбінованих операцій, які супроводжуються високою травматичністю, значним дефектом тканин,

розвитком небезпечних післяопераційних ускладнень та значною інвалідизацією пацієнтів [20]. Основними з таких ускладнень є оро- та фарингостоми, що або самостійно утворюються в післяопераційному періоді, або є плановим вимушеним хірургічним кроком у зв'язку з неможливістю одномоментного закриття утвореного післяопераційного дефекту. Причини та рекомендації по веденню цього ускладнення все ще залишаються контроверсійними. Метою цієї роботи є узагальнення результатів досліджень у світі стосовно особливостей патогенезу, діагностики, клінічного перебігу та лікування стом, які значно погіршують перебіг післяопераційного періоду, здовжують перебування на стаціонарному лікуванні та обмежують можливості адекватної реабілітації таких пацієнтів.

Матеріал і методи

У перелік проаналізованих фахових джерел увійшли доступні повнотекстові статті, відібрані в результаті інформаційного пошуку у електронних наукометрических базах даних PubMed, MedLine та Hinari з достатнім рівнем релевантності та узагальнення літературних даних за період з 2006 по 2016рр.

Результати й обговорення

Будь-які великі оперативні втручання на ротовій порожнині, глотці та гортані можуть привести до утворення стоми. Дефект після закриття слизової призводить до течії слизи та виділень в на-вколишні м'які тканини, що в кінцевому результаті спричиняє утворення сполучення між шкірою та новоутвореним каналом відтоку слизи. Частота післяопераційних стом залишається варіабельною та згідно даних з різних джерел коливається в межах 9 - 23%. Причина утворення стом за своєю природою є мультифакторною [47, 51, 56]. Коморбідні стани у пацієнтів можуть сприяти їх утворенню, так як і місцеві фактори, що впливають на загоєння ран. Пацієнти групи високого ризику можуть бути виявлені за наявністю очевидних коморбідних факторів. Основними такими факторами є: 1) асоційовані з загальносоматичним станом пацієнта - низький нутритивний статус пацієнта, цукровий діабет, хронічні захворювання печінки, низький рівень гемоглобіну, захворювання периферійних судин,

хронічні обструктивні захворювання легень, гіпотиреоїдизм, імуносупресія; 2) місцеві фактори - розмір первинної пухлини та її локалізація, розміри та локалізація резидуального процесу, перед- та післяопераційна променева терапія, її до-за та розміри полів опромінення, передопераційна трахеостомія, об'єм шийної лімфодисекції, техніка закриття дефекту слизової, післяопераційне блювання та раннє видалення назогастрального зонда. Доведено, що нутритивний дефіцит асоційований з слабким загоєнням ран та поганим прогнозом у пацієнтів, що підлягають хірургічному лікуванню. Також певні дослідження стверджують що показники гемоглобіну після операції нижчі за 125 г/л дев'ятикратно збільшують ризик утворення стом [43].

За даними більшості авторів підвищена частота розвитку фарингостом має місце у пацієнтів які отримували променеву терапію [2, 7, 59]. Дослідження останніх 10-ти років, показали що вона вища у пацієнтів, які отримували променеве лікування в якості неoad'ювантної терапії. Із цієї позиції онкохірург опиняється в умовах підвищеного ризику післяопераційних ускладнень. Більше того, поєднане лікування із потенціюванням хіміотерапевтичними середниками викликає більш серйозні зміни в м'яких тканинах ділянки голови та шиї [12]. Зокрема Sassler зі співавт. [51] наводить показник у 77% розвитку серйозних раневих ускладнень у тих пацієнтів, які потребували хірургічного лікування протягом одного року після хіміопроменевого лікування, в порівнянні з 20% в групі пацієнтів, які були прооперовані більше ніж через рік після такої терапії. Недостатньо вивченим залишається питання впливу опромінення та тривалість загоєння стом в таких пацієнтів. У досліджені Mc Combe та Jones [43] з визначенням медіані тривалості самостійного закриття стоми, в групі пацієнтів які отримували променеву терапію показник склав 112 діб, в порівнянні з 28 добами у пацієнтів, які не отримували променевого лікування. Більшість авторів стверджує, що прогресування некротичних змін в м'язах, та сполучній тканині, арозивні зміни стінок судин та швидке збільшення стоми частіше спостерігається у опромінених пацієнтів [39, 43 ,51, 56,].

Контроверсійним залишається питання щодо місцевих сприяючих факторів. Зазвичай

вони відіграють свою роль при поєднанні з іншими коморбідними факторами. Soylu та співавт. звертають увагу на значний вплив розмірів первинної пухлини на формування стоми [54]. Водночас, Villares та співавт. встановили, що такі фактори як розширення операція (фаринголарингектомія), коморбідність (хронічна застійна серцева недостатність) та післяопераційний рівень гемоглобіну нижчий за 125 г/л несуть за собою підвищений ризик утворення фарингостом [56].

Обсяг хірургічного втручання та вибір способу реконструкції дефекту також можуть впливати на частоту формування стом. Chang та співавт. відзначили утворення післяопераційних нориць у 13,7% пацієнтів серед 168 прооперованих шляхом реконструкції за рахунок порожньої кишki після повної фаринголарингектомії [11]. Серед утворених фістул 56,5% мали місце в ділянці проксимального анастомозу, 43,5% в ділянці дистального. Стоми закривались спонтанно частіше у неопромінених пацієнтів (90% проти 46%).

Утворення стоми зазвичай стає клінічно видимим в середньому на 7-11 добу після операції. Першими клінічними ознаками є поява еритеми в комбінації з набряком м'яких тканин на обличчі та шиї. Підвищена болючість в певній ділянці післяопераційного шва також є можливою ознакою, проте у зв'язку з наявністю післяопераційної парестезії шкіри, вона не завжди має місце в таких пацієнтів. Часто спостерігається гарячка, особливо коли є зона нагноєння, асоційована з утворенням стоми [51, 56, 58,]. Friedman та співавт. зазначають, що за результатами дослідження 200-от пацієнтів, які підлягали розширеній хірургії з одномоментною реконструкцією шляхом ушивання глотки по назогастральному зонду, гарячка протягом перших 48 годин післяопераційного періоду корелює з розвитком ранової інфекції та утворенням стоми. Наступне прогресування стоми з контамінацією рані орофарингеальним вмістом призводить до розходження швів, діастазу країв рані з некрозом шкірних клаптів та м'яких тканин [20].

Раннє виявлення стоми може попередити вторинні ранові ускладнення та розвиток незворотних порушень в організмі. Ділянки, що виглядають підозрілими в плані накопичення рідини повинні якнайшвидше аспіруватись, і якщо

виявлено нагноєння або наявність слини потрібно негайно провести екстеріоризацію, зокрема шляхів відкриття лінії шва. Неадекватне або слабке дренування може збільшити частоту судинних ускладнень, в тому числі появу аrozійних кровотеч з яремної вени та сонних артерій. Латералізація нориці на бік кращого стану шкірного покриву та м'яких тканин збереже цілісність задньої стінки трахеї та знизить ризик аспірації та розвитку аспіраційної пневмонії [39]. Zaki та співавт. стверджують, що туте тампонування рані є обов'язковим та повинно застосовуватись двічі на день, в окремих випадках чотири рази на день. При виявленні гнійних виділень навколо стоми можна застосовувати тампонаду з розчином Бетадину на 24-48 годин з наступною заміною на змочені гіпертонічним соляним розчином тампони. Більшість дрібних стом в неопромінених пацієнтів загоюються вторинним натягом при агресивному веденні ранового процесу [58]. За ретроспективними даними різних досліджень від 50 до 80% стом загоюються без потреби радикального хірургічного втручання.[43,53,57].

Серед основних складових консервативної терапії можна виділити повторне встановлення назогастрального зонда, компресійний бандаж навколо шиї, щоденні санаційні некректомії, дренування застійного вмісту під шкірним клаптєм, корекція показників гемоглобіну вище 125 г/л, адекватне відживлення пацієнта, високі дози антибіотиків з парентеральним введенням, контроль температури тіла, своєчасне видалення назогастрального зонда з поступовим відновленням орального харчування, використання антибіотиків у периопераційному періоді та переливання крові та її компонентів, встановлення компресійних бандажів на 24-48 годин, застосування ін'екцій ботулотоксину типу А, встановлення активних дренажів у місця застою слини та виділень, сеанси гіпербаричної оксигенациї та лікування стероїдами [57, 58].

Mark Sayles та його команда (2014 р.) активно вивчали питання профілактики утворення фарингостом із застосуванням васкуляризованих клаптів одномоментно під час радикального онкологічного етапу. Автори дослідження провели серію таких хірургічних операцій, найчастіше з використанням в якості підсилення васку-

ляризованих міо-фасціальних клаптів з грудного м'язу. У результаті, у пацієнтів яким було проведено підсилення первинного глоткового шва васкуляризованими клаптями нориці розвинулись у 10,3% випадків. Це достовірно нижчий показник, ніж серед пацієнтів, яким таке підсилення не проводилось - у цьому випадку фарингостоми розвинулись у 27,6% пацієнтів [52].

Сучасне розуміння реконструктивної хірургії як компонента хірургічного лікування пухлин голови та шиї прийшло в 60-х роках ХХ століття. Це був період який характеризувався важливими анатомічними дослідженнями, що показали можливість виділення артеріалізованих тканинних клаптів, які можна переміщувати в радіусі судинної ніжки (Bakamjan V., 1965). Первина закриття стоми є можливим досить рідко, проте може застосовуватись у випадку малих стом, коли є мінімальна втрата навколошніх м'яких тканин та слизова виглядає здорововою. Проте частіше стоми асоційовані з надлишковою втратою шкіри та значним діастазом слизової. Окрім того повинно виключатись питання місцевого рециду в у випадку повторної невдачі при закритті великої стоми. Повторні некректомії можуть привести до значної втрати тканин в ділянці стоми і як наслідок до появи необхідності реконструкції із застосуванням місцевих та регіональних клаптів, а також до застосування мікрохірургії. Така реконструкція не повинна застосовуватись доки не завершився процес вторинного загоєння та росту грануляційної тканини. Дюча стома повинна закриватись коли досягнуто контроль над рановою інфекцією. До 80-х років більшість хірургів віддавало перевагу пластиці вільним клаптам шкіри. Не дивлячись на очевидні переваги даного виду пластики, одним з яких є простота, виявилися серйозні обмеження його застосування. Такий шкірний трансплантація пригоюється лише на добре васкуляризованій ділянці. Очевидно, що даної вимоги не завжди можна дотриматися у онкологічних пацієнтів, особливо на фоні післяпроменевого фіброзу тканин. Багаточисленні варіанти пластик за рахунок місцевого переміщення клаптів, в основному за рахунок шкіри щок, дозволяють закрити дефекти невеликої площині. При цьому наносяться додаткові шрами. В той же час після видалення пухлини ротової порожнини з

проростанням в шкіру з символом Т3-Т4 формується дефект розміром 6 см і більше в поперечному розмірі, тобто дефект який потребує додаткового пластичного матеріалу для його закриття [1, 35, 56]. У силу негативних властивостей пластик такого типу дефектів за допомогою вільного шкірного трансплантату і мігруючого стебла, ці методи в сучасній пластичній хірургії мають обмежене застосування.

Регіональні клапті, такі як грудний шкірно-м'язовий та шкірно-м'язовий клапоть з найширшого м'яза спини є провідними. Клапті з неаксіальним типом кровопостачання, такі як грудино-ключично-соскоподібний та трапецієподібний зазвичай схильні до некротизування. Чіткого алгоритму в літературі не виявлено. Навіть для значних дефектів м'яких тканин, клапоть на ніжці з грудного м'яза в поєднанні з трансплантацією повношарового вільного клаптя шкіри з метою реконструкції забезпечує значний косметичний ефект [41]. Трансплантація повношарових вільних клаптів шкіри дозволяє відновити значні хірургічні дефекти в неопромінюваних та добре васкуляризованих ділянках. Проте наявність серйозно інфікованих тканин повинна схильяти до застосування мікросудинної техніки, оскільки судинна недостатність та рубцеві зміни в реципієнтній ділянці можуть привести до відторгнення вільного клаптя.

Hamdy el. Makarby (2006 р.) вважає грудний шкірно-м'язовий клапоть "робочою конячкою" у сфері реконструктивної хірургії голови та шиї. Його надійність та універсальність сприяли розширенню його застосування у реконструкції дефектів глотки та шийної частини стравоходу [44]. Першим етапом проводиться агресивна резекція ураженої шкіри та тканини. Виділяється клапоть з великого грудного м'яза, який базується на грудній гілці торакоакроміального стовбура. Виділений клапоть проводиться тунелем на передню поверхню шиї від рівня четвертого міжребрового проміжку зі збереженням перфорантних судин. Він встановлюється на реципієнтну ділянку та фіксується до фасціальних тяжів, щоб уникнути птозу в подальшому. Дефект на грудній стінці первинно ушивається [16].

A. Abood (2008 р.) описав методику застосування альтернативи грудному шкірно-м'язовому

зовому клаптю - шкірно-м'язового стегнового клаптя. Для вільної пересадки після висічення нориці проводиться забір шкірно-м'язового клаптя з передньобокової поверхні стегна розміром 8x30 см. В ході мобілізації виділяється до 3-х шкірно-м'язових перфорантних судин, які згодом будуть мікроанастомозуватися з реципієнтними судинами. Артерія анастомозується за типом кінець в кінець з язиковою артерією, домінантна вена вшивана за типом кінець в бік з внутрішньою яремною веною. Переконавшись у задовільній перфузії клаптя, проводять деепітелізацію центрального сегменту, створюючи таким чином два окремі шкірні острівці, уникаючи розділення клаптя між перфорантами та формуючи таким чином стінку харчового каналу [1].

У дослідженні під керівництвом F.J. Kramer (2015 р.) група вчених стверджує, що хоча останнім часом значно розширились можливості з вільної пересадки клаптів з віддалених анатомічних зон з наступним мікроанастомозуванням, все ж, часто такі пересадки асоційовані зі значною інтраопераційною травматизацією, зважаючи на значне ушкодження донорського місця та здовжений час операції, у зв'язку з потребою у накладанні мікроанастомозів. Автори вважають, що регіонарні транспланти на живильній ніжці також можуть забезпечити задовільні результати у функціональному відношенні без необхідності у накладанні судинних мікроанастомозів, таким чином значно зменшуючи хірургічну травматизацію [30].

Tao Zan та співавт. (2013 р.) наводять результати свого дослідження у сфері реконструктивної хірургії обличчя застосовуючи пневматичні експандери. Автори описують методику, за якою первістком в реконструктивному лікуванні є розтягнення комплексу м'яких тканин передньої грудної стінки з метою отримання більшого за площею транспланта та знижити травматизацію донорської ділянки. Прямокутний тканинний пневмоекспандер встановлювався в кишеню, яка формується між підшкірною жировою клітковиною та фасцією грудного м'яза з метою захисту перфорантних судин. Поступово об'єм експандера нарощувався з розтягненням шкірно-жирового клаптя до необхідних для реципієнтної ділянки розмірів. Другим етапом, після видалення експандера, клапоть виділяється

разом з однією з варіацій живильних ніжок та підводився до реципієнтної ділянки. Після встановлення транспланта донорська ділянка закривалась шляхом простого ушивання або у поєднанні з вільною пластикою розщепленим шкірним трансплантом. Резюмуючи своє дослідження, автори стверджують, що реконструкція дефектів м'яких тканин із застосуванням розтягнутих клаптів з передньої черевної стінки має низку значних переваг. По-перше, розтягнута шкіра за кольором та текстурою близька до такої, як на реципієнтній ділянці обличчя та шиї. Подруге, стонщена шкіра дає кращі тактильні відчуття. По-третє, пласка поверхня передньої черевної стінки покращує ефективність розтягу тканин експандером, що в свою чергу, та враховуючи близькість реципієнтних ділянок сприяє кращій адаптації транспланту [57].

Провівши серію реконструкцій із застосуванням радіального клаптя з передпліччя, Jordi Tornero та співавтори (2012р.) стверджують про необґрутовано низький рівень використання такого клаптя та вважають його хорошою альтернативою клаптю з грудного м'яза. Також фарингостоми віддалено погіршують результати відновлення мовлення та ковтання. Це проявляється рубцевими змінами в фарингеозофагальному комплексі, що може вимагати повторного оперативного лікування у випадку розвитку обструктивної дисфагії. У такому випадку застосовується реконструкція харчової трубки вільним фрагментом порожньої кишки, шлунковосальниковим клаптем або трубчастим передньолатеральним клаптем з стегна [55].

Висновок

Проведений аналіз літературних джерел демонструє, що незважаючи на різноманіття сучасних підходів до лікування, проблема ведення оро- та фарингостом залишається актуальним питанням відновної хірургії ділянки голови та шиї. Мультифакторний характер утворення стом пояснює необхідність вдосконалення алгоритмів лікування та профілактики розвитку цього ускладнення з урахуванням індивідуальних особливостей анамнезу кожного пацієнта.

Література

- Abood A, Halvorson E, Pusic A, Mehrara B: A modified

- "paddle-flap" for reconstruction of a large pharyngocutaneous fistula and anterior neck defect. Another tool in the anterolateral thigh's box. *Journal of plast reconstruct and aesthet surg* 2008, 62, 142-144.
2. Alos L, Castillo M, Nadal A: Adenosquamous carcinoma of the head and neck: criteria for diagnosis in a study of 12. *Histopathology* 2004, 44, 570-579.
 3. Austin JR, Wong FC, Kim EE: Positron emission tomograph in the detection of residual laryngeal carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 404-406.
 4. Andrew DP, Marucci DD: Clinical outcomes after reconstructive oral surgery. *Journal of Plast Reconst Aesthet Surg* 2009, 62(1), 127-128.
 5. Baker SR: Local flaps in facial reconstruction. Elsevier, Michigan 2014, 615-665.
 6. Booth PW: Maxillofacial trauma and esthetic facial reconstruction. Elsevier, Indianapolis 2012, 123-240.
 7. Butler CE, Evans GR : Head and neck reconstruction. Elsevier, Philadelphia 2009, 215-256.
 8. Bhattacharyya AK, Nerurkar NK: Laryngology, 1st ed. Thieme Medical and Scientific Publishers Private Limited 2014, 212-260.
 9. Bengtson BP, Schusterman MA, Baldwin BJ: Influence of prior radiotherapy on the development of postoperative complications and success of free tissue transfers in head and neck cancer reconstruction. *Am J Surg* 1993, 166, 326-330.
 10. Basheeth N, O'Leary G, Sheahan P: Pharyngocutaneous fistula after salvage laryngectomy: impact of interval between radiotherapy and surgery, and performance of bilateral neck dissection. *Head Neck* 2014, 36(4), 580-584.
 11. Chang DW, Wussussian HR, Lewin JS: Analysis of pharyngocutaneous fistula following free jejunal transfer for total laryngopharyngectomy. *Plast Reconstr Surg* 2002, 109, 1522-1527.
 12. Cohen JI, Clayman GL: Atlas of head & neck surgery. Elsevier, Texas 2011, 420-450.
 13. Chu MM, Kositwattanarerk A, Lee DJ: FDG PET with contrast enhanced CT: A critical imaging tool for laryngeal carcinoma. *Radiographics* 2010, 30, 1353-1372.
 14. Cooper JS, Zhang Q, Pajak TF: Long-term follow-up of the RTOG 9501/intergroup phase III trial: postoperative concurrent radiation therapy and chemotherapy in high-risk squamous cell carcinoma of the head and neck. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 84, 1198-1205.
 15. Cecatto CG, Soares LV, Henriques JF: Predictive factors for the postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula development: systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2014, 80(2), 167-177.
 16. Doescher J, Piontek G, Wirth M, Bettstetter M: Epstein-Barr virus infection is strictly associated with the metastatic spread of sinonasal squamous-cell carcinomas. *Oral Oncol* 2015, 51(10), 929-934.
 17. Dayyani F, Etzel CJ, Liu M: Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010, 2, 1-15.
 18. Felice FD, Thomas C, Barrington S, Lei M: Analysis of loco-regional failures in head and neck cancer after radical radiation therapy. *Oral Oncol* 2015, 51(11), 1051-1055.
 19. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M: Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003, 349, 2091-2098.
 20. Friedman FM, Venkatesan TK, Yakovlev AA: Early detection and treatment of postoperative pharyngocutaneous fistula. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1999, 121, 378-380.
 21. Ferlito A, Rinaldo A, Mannara.Ferlito GM: Is primary radiotherapy an appropriate option for the treatment of verrucous carcinoma of the head and neck? *J Laryngol Otol* 1998, 112, 132-139.
 22. Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS: Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013, 31, 845-852.
 23. Gale N: WHO Classification of Tumours: Head and Neck Tumours. Oxford University Press 2005, 144 - 145 .
 24. Gill GA, Johnston N, Buda A: Laryngeal epithelial defenses against laryngopharyngeal reflux: investigations of E-cadherin, carbonic anhydrase isoenzyme III, and pepsin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005, 114(12), 913-921.
 25. Hoffman HT, Porter K, Karnell LH: Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics, patterns of care, and survival. *Laryngoscope* 2006, 116 suppl.111, 1-13.
 26. Iglesias-Morenoab MC, Gimeno-Hernándezab J: Pharyngo-cutaneous fistula: An old problem revisited. *Acta Oto-Laryngologica* 2011, 131(12), 1311-1318.
 27. Jackel MC, Ambrosch P, Alexios M: Impact of re-resection for inadequate margins on the prognosis of upper aerodigestive tract cancer treated by laser microsurgery. *Laryngoscope* 2007, 117(2), 350-356.
 28. Keelawat S, Liu SZ, Roehm PC: Adenosquamous carcinoma of the upper aerodigestive tract: a clinicopathologic study of 12 cases and review of the literature. *Am J Otolaryngol* 2002, 23, 160-168.
 29. Koukourakis MI, Giatromanolaki A, Tsakmakis C: Cancer stem cell phenotype relates to radio-chemotherapy outcome in locally advanced squamous cell head-neck. *Br J Cancer* 2012, 106, 846-853.
 30. Kramer FJ, Bohrnsen F, Moser N, Schliephake H: The submental island flap for the treatment of intraoral tumor-related defects: no effect on recurrence rates. *Oral oncology* 2015, 51(6), 668-673.
 31. Leu JI, Pimkina J, Frank A: A small molecule inhibitor of inducible heat shock protein. *Mol Cell* 2009, 36(1), 15-27.
 32. Linkov F, Lisovich A, Yurkovetsky Z: Early detection of head and neck cancer: development of a novel screening tool using multiplexed immunobead-based biomarker profiling. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16, 102-107.
 33. Leu JI, Pimkina J, Pandey P: HSP70 inhibition by the small-molecule 2-phenylethynesulfonamide impairs protein clearance pathways in tumor cells. *Mol Cancer Res* 2011, 9(7), 936-947.

34. Licitra L, Mesia R, Keiholz U: Individualised quality of life as a measure to guide treatment choices in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2016, 52(1), 18-23.
35. Li S, Chen CH, Pan J, Wu W: Oral lesions, chronic diseases and the risk of head and neck cancer. *Oral Oncol* 2015, 51(12), 1021-1028.
36. Louie KS, Mehanna H, Sasieni P: Trends in head and neck cancers from 1995 to 2011 and projections up to 2025. *Oral oncol* 2015, 51(5), 341-348.
37. Medina JE, Khafif ED: Early oral feeding following total laryngectomy. *Laryngoscope* 2001, 111, 368-372.
38. Martini FH, Timmons MJ, Tallitsch RB: Human Anatomy, 8th ed. Pearson Education Inc 2014, 230-390.
39. Martini FH, Nath JL, Bartholomew EF: Fundamentals of Anatomy & Physiology, 10th ed. Pearson Education Inc 2015, 960-990.
40. McKinley MP, O'Loughlin VD: Human anatomy, 3rd ed. McGraw-Hill 2012, 358-420.
41. Miller AH: Premalignant laryngeal lesions, carcinoma in situ, superficial carcinoma: Definition and management. *Can J Otolaryngol* 1974, 3, 420-456.
42. Moore KL, Dalley AF: Clinically Oriented Anatomy, 7th ed. Lippincott 2014, 670-700.
43. McCombe L, Jones M: Radiotherapy and complications of laryngectomy. *J Laryngol Otol* 1993, 107, 130-132.
44. Makarby H: The Reliability of Pectoralis Major Myocutaneous Flap in Head and Neck Reconstruction. *Journal of the Egyptian Nat. Cancer Inst* 2006, 18(1), 41-50.
45. Pay AD, Marucci DD, Morrit DG: Combined pectoralis major myocutaneous and fenestrated deltopectoral flaps for salvage tracheostomal, pharyngeal and neck skin reconstruction. *Journal of plast reconstruct and aesthet surg* 2007, 12, 127-128.
46. Rathod S, Livergant J, Klein J, Witterick I: A systematic review of quality of life in head and neck cancer treated with surgery with or without adjuvant treatment. *Oral Onco* 2015, 51(10), 888-900.
47. Rigual NR, Sharfstein G, Frustion J: Adjuvant intraoperative photodynamic therapy in head and neck. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013, 139(7), 706-711.
48. Silver CE, Beitzler JJ, Shahar AR: Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009, 266, 1333-1352.
49. Singh BF, Cordeiro PG, Santamaria EA: Factors associated with complications in microvascular reconstruction of head and neck defects. *Plast Reconstr Surg* 1999, 103, 403-411.
50. Seikaly H, Park P: Gastroesophageal reflux prophylaxis decreases the incidence of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Laryngoscope* 1995, 105, 1220-1222.
51. Sessler AM, Esclamado EM, Wolf GT: Surgery after organ preservation therapy: analysis of wound complications. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995, 121, 162-165.
52. Sayles MB, Chir BG, David GF: Preventing Pharyngocutaneous Fistula in Total Laryngectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope* 2014, 124, 1150-1163.
53. Santana LM, Sawada NO: Pharyngocutaneous fistulae after total laryngectomy: a systematic review. *Rev Lat Am Enfermagem* 2008, 16, 772-778.
54. Soylu L, Kiroglu M, Aydogan B: Pharyngocutaneous fistula following laryngectomy. *Head Neck* 1998, 2, 22-25.
55. Tornero J, Cruz-Toro P, Farrà A: Free Radial Forearm Flap in Head and Neck. Our Experience. *Head & Neck* 2012, 34, 238-244.
56. Villares CM, Pomar P, Iglesias MC, Roman JS: Predictive biochemical indicators of a postlaryngectomy pharyngocutaneous fistula: a clinical study. *Acta Otorinolaringol Esp* 2006, 56, 140-144.
57. Zan T, Li H, Du Z, Gu B: Reconstruction of the face and neck with different types of pre-expanded anterior chest flaps: a comprehensive strategy for multiple techniques. *Journal of plast reconstruct and aesthet surg* 2013, 66, 1074-1081.
58. Zaki HS, Kharchaf MD, Carrau RL: Prosthetic management of pharyngocutaneous fistula by means of a salivary conduit. *Laryngoscope* 2001, 111, 548-551.