



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Scuola di Medicina e Chirurgia

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

Dipartimento di Neuroscienze

TESI DI LAUREA

LA PREDIZIONE DI SUCCESSO DELLA PROTESI FONATORIA NELLA LARINGECTOMIA TOTALE

Relatore: Ch.mo Prof. Piero Nicolai

Correlatori: Dott.ssa Nausica Montalto,
Dott. Diego Cazzador

Laureando: Miriana Comiato

ANNO ACCADEMICO 2024/2025

INDICE

ABSTRACT	1
RIASSUNTO	2
1. INTRODUZIONE	5
<i>1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA LARINGE</i>	5
<i>1.1.1 FUNZIONI DELLA LARINGE: LA RESPIRAZIONE</i>	7
<i>1.1.2 FUNZIONI DELLA LARINGE: LA DEGLUTIZIONE</i>	8
<i>1.1.3 FUNZIONI DELLA LARINGE: LA FONAZIONE</i>	8
<i>1.2 LA LARINGECTOMIA TOTALE</i>	9
<i>1.2.1 INDICAZIONI</i>	9
<i>1.2.2 DIVERSI SETTING, ALTERAZIONI TISSUTALI POST-ATTINICHE</i>	11
<i>1.2.3 TECNICHE CHIRURGICHE</i>	13
<i>1.2.4 COMPLICANZE</i>	19
<i>1.3 RIABILITAZIONE FONATORIA</i>	20
<i>1.3.1 VOCE ESOFAGEA</i>	21
<i>1.3.2 PROTESI FONATORIA</i>	22
<i>1.3.3 LARINGOFONO</i>	35
2. SCOPO DELLO STUDIO	36
3. MATERIALI E METODI	36
<i>3.1 DISEGNO DELLO STUDIO</i>	36
<i>3.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO</i>	36

3.3 RACCOLTA DATI	37
3.4 ANALISI STATISTICA	39
4. RISULTATI	39
5. DISCUSSIONE	48
6. BIBLIOGRAFIA	56

ABSTRACT

Background: Total laryngectomy is the complete surgical excision of the larynx, primarily indicated for invasive laryngeal malignancies (both as a primary curative intervention or as salvage therapy), as well as in cases of dysfunctional larynx (resulting from oncologic treatments, traumatic injury, or caustic damage).

This surgery involves the separation of the respiratory and digestive tracts; the upper aerodigestive tract is excluded from the breathing process, which is instead managed through a tracheostomy.

Patients with tracheostomy are no longer able to speak, although swallowing is generally preserved, despite potential risks of post-surgical complications.

Patients undergoing total laryngectomy experience significant anatomical and functional changes, often accompanied by a profound psychosocial impact and a decline in quality of life.

The gold standard for voice restoration post-laryngectomy is represented by a tracheoesophageal puncture (TEP), which is fitted with a voice prosthesis.

This approach allows the patient to have a quality of voice superior to that achieved with esophageal speech alone or with the use of an electrolarynx device (laryngophone).

Nonetheless, the voice prosthesis comes with some limitations and complications; a considerable percentage of patients experience functional prosthesis failure, which requires frequent replacements, with significant risks and costs.

Objectives: This study aims to identify potential pre-surgical factors that can predict the functional failure of voice prosthesis (primary outcome), the onset of acute/late procedural complications, the need to perform a high number of prosthesis replacements per year and the quality of life meant as the capability to communicate (secondary outcomes).

Materials and methods: We retrospectively evaluated 40 patients who underwent total laryngectomy (primary/salvage/functional) and primary/sequential voice prosthesis placement and have been followed at COU ENT Azienda Ospedale Università of Padua for at least a year since the voice prosthesis was placed.

Data on comorbidity, laryngectomy (techniques, complications), phonatory prosthesis placement (complications), pre-/post-surgical treatments (when performed) and follow-up (number of replacements per year, reason for replacement, caliber/length variations, early/late complications, actual usage of phonatory prosthesis, aspiration pneumonia) were collected.

Each patient underwent subjective evaluation of communication (SECEL- Italian version) and quality of life (EORTC QLQ H&N35- Italian version).

Results: Preliminary data support the hypothesis of poorer functional outcomes and higher incidence of complications in patients who underwent surgery for laryngeal tumors extending to hypopharynx, as well as in those who had other UADT procedures (e.g. subtotal/total glossectomy, partial/circumferential hypopharyngectomy); worse outcomes were also observed in patients with tissue alterations due to radiation therapy or prior neck surgery, those with multiple comorbidities and in debilitated patients (represented by a low BMI).

Conclusions: An adequate selection of patients and multidisciplinary management can help us guarantee the best functional result of voice prosthesis, with fewer complications and improved quality of life, avoiding costs and risks when phonatory failure occurs.

RIASSUNTO

Background: La laringectomia totale è l'asportazione chirurgica completa della laringe, indicata sia per estesi tumori maligni della laringe (primaria/salvataggio), sia per laringe disfunzionale (a seguito di trattamenti oncologici, trauma, caustici...).

L'intervento comporta la divisione netta tra via aerea e via digestiva con esclusione delle alte vie aerodigestive dall'atto respiratorio, vicariate dal tracheostoma.

La fonazione non è più possibile nel paziente tracheostomizzato mentre la deglutizione generalmente risulta agevole, sebbene possa essere gravata da complicanze post-operatorie. Le alterazioni anatomo-funzionali, cui il paziente laringectomizzato totale è sottoposto, hanno un severo impatto psicosociale con riduzione della qualità di vita.

La soluzione più efficace per il recupero vocale è la protesi fonatoria, posizionata a seguito di un intervento di creazione di una fistola tracheo-esofagea: questa procedura riesce a restituire una voce qualitativamente migliore rispetto alla voce esofagea o al laringofono; tuttavia, essa non è esente da limiti e complicanze e una percentuale non trascurabile di pazienti va incontro ad insuccesso funzionale della stessa, richiedendo frequenti cambi, con rischi e costi non indifferenti.

Obiettivi: Questo studio si propone di identificare i fattori preoperatori predittivi di fallimento funzionale della protesi fonatoria (outcome primario), insorgenza di complicanze procedurali acute/tardive, il ricorso ad un elevato numero di cambi protesi/anno e la qualità di vita in relazione alla capacità di comunicare (outcomes secondari).

Materiali e metodi: Abbiamo valutato retrospettivamente 40 pazienti sottoposti a laringectomia totale (primaria/salvataggio/funzionale) e posizionamento primario/sequenziale di protesi fonatoria, in follow-up presso la UOC ORL Azienda Ospedale Università di Padova da almeno un anno dal posizionamento di protesi. Sono stati raccolti dati inerenti alle comorbidità, alla laringectomia (tecnica, complicanze), al posizionamento di protesi fonatoria (complicanze), ad eventuali trattamenti pre/postchirurgici, ed al follow-up (numero cambi/anno, motivo del cambio, variazioni calibro/lunghezza, eventuali complicanze precoci/tardive, effettivo utilizzo della protesi fonatoria, polmoniti ab ingestis).

Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti a valutazione soggettiva della comunicazione (SECEL - versione italiana) e della qualità di vita (EORTC QLQ H&N35 - versione italiana).

Risultati: I dati preliminari supportano l'ipotesi di un peggior outcome funzionale e di una maggior incidenza di complicanze nei pazienti sottoposti a chirurgia di tumori laringei estesi anche all'ipofaringe e altra chirurgia sulle VADS (es. glossectomia subtotale/totale e/o ipofaringectomia parziale/circonfrenziale); sono stati identificati peggiori outcome funzionali anche nei pazienti con alterazioni tissutali da trattamento radioterapico o chirurgia cervicale precedente, nei pazienti con multiple comorbidità e nei pazienti in stato di deperimento (rappresentato da un basso BMI).

Conclusioni: Un'adeguata selezione e una gestione multidisciplinare dei pazienti laringectomizzati può aiutarci nel garantire il miglior risultato funzionale della protesi fonatoria, con un minor numero di complicanze e miglioramento della qualità di vita di questi pazienti complessi, evitando spese e rischi in caso di insuccesso fonatorio.

1. INTRODUZIONE

1.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DELLA LARINGE

La laringe è un organo impari e mediano, situato nella porzione anteriore del collo tra faringe superiormente e il primo anello tracheale inferiormente.¹ Anatomicamente, la laringe è suddivisa in tre porzioni:

- la sopraglottide è la sezione compresa tra il confine inferiore dell'osso ioide, l'epiglottide e le pieghe vestibolari, note anche come corde vocali false;
- la glottide è la parte della laringe responsabile della fonazione; è composta dalle corde vocali vere, dal ventricolo laringeo e dalle cartilagini aritenoidee, che regolano la larghezza della glottide;
- la sottoglottide si trova tra il confine inferiore della glottide e il margine inferiore della cartilagine cricoide, dove si unisce alla trachea.²

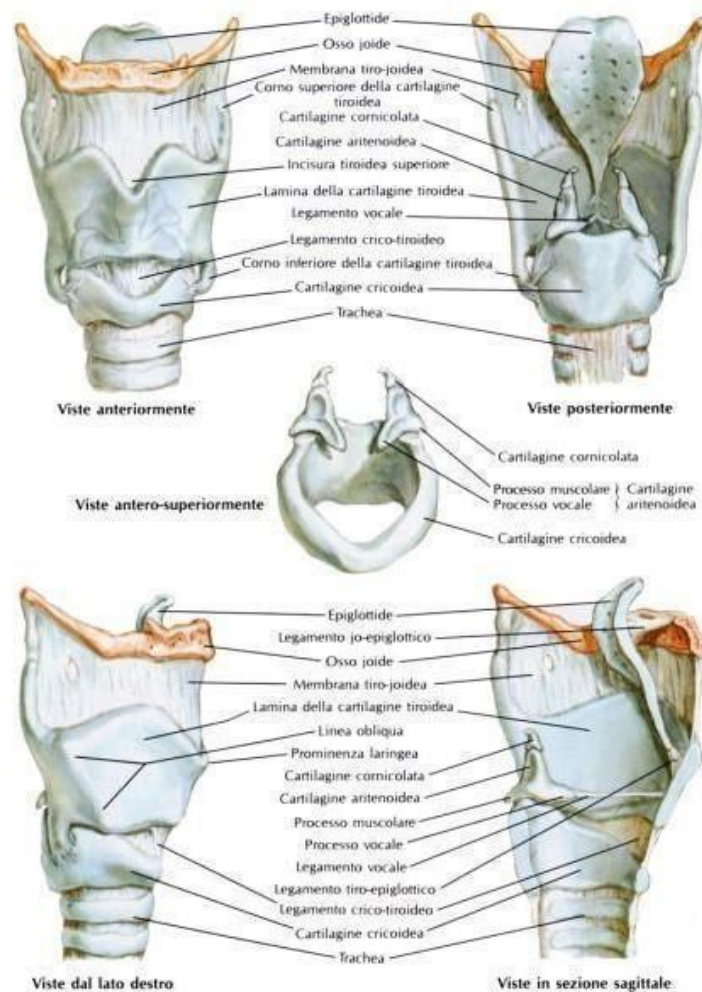


Figura 1

La laringe è composta da numerose strutture che la stabilizzano e ne permettono il funzionamento:

- uno scheletro composto da nove cartilagini, di cui tre impari (epiglottide, cartilagine tiroidea e cartilagine cricoidea) e tre pari (cartilagine aritenoidea, cartilagine cornicolata e cartilagine cuneiforme), con due articolazioni (cricoaritenoidea e cricotiroidea).

L'epiglottide è una struttura importantissima per la protezione delle vie aeree; la cartilagine cricoidea circonda completamente il diametro della laringe, fungendo da base della stessa, mentre la cartilagine tiroidea, la più grande delle nove, ha funzione protettiva della porzione anteriore della laringe³;

- i legamenti di supporto: essi si dividono in estrinseci, che collegano la laringe ad altre strutture, come l'osso ioide, la lingua, la faringe e la trachea, e i legamenti intrinseci, che collegano le cartilagini della laringe tra loro.

Tra i legamenti estrinseci, la membrana tiroioidea ospita i vasi e il nervo laringeo superiore, mentre i legamenti ioepiglottici e cricotracheali contribuiscono alla stabilizzazione della laringe, connettendosi superiormente all'osso ioide e inferiormente alla trachea.

I legamenti intrinseci sono, invece, il legamento tiroepiglottico e il cricocorniculato²;

- le membrane elastiche, tese subito al di sotto della mucosa, si dividono in tre strutture: la membrana quadrangolare, nella porzione superiore, i cui margini liberi formano due inspessimenti, detti legamento ariepiglottico e legamento ventricolare; le membrane elastiche della porzione media, che delimitano i lati del ventricolo di Morgagni; le membrane elastiche della porzione inferiore, che costituiscono il cono elastico, un tessuto elastico a forma di imbuto che si estende lateralmente e posteriormente ed è utile per massimizzare l'efficienza del flusso d'aria attraverso la rima glottidea durante la produzione del suono; esso si divide superiormente in due lamine che raggiungono il processo vocale della cartilagine aritenoidea e il loro margine libero elastico prende il nome di legamento vocale; il legamento vocale, assieme al muscolo vocale, costituisce la corda vocale vera⁴;
- i muscoli della laringe, tutti striati volontari, distinti in intrinseci ed estrinseci; i muscoli intrinseci hanno entrambe le inserzioni su parti cartilaginee e possono allargare o restringere la rima della glottide, consentendo nel primo caso la

respirazione e nel secondo la fonazione; si possono suddividere, inoltre, in muscoli otturatori della glottide, muscoli dilatatori della glottide e muscoli tensori delle corde vocali: i primi due sono inseriti nel processo vocale della cartilagine aritenoidea e adducono o abducono le corde vocali, mentre il muscolo tensore allunga e tende le corde vocali, avvicinando le cartilagini cricoidea e tiroidea.

I muscoli laringei estrinseci, invece, includono i muscoli sopraioidei e infraioidei, e i muscoli costrittori della faringe, tirofaringeo e cricofaringeo; questi ultimi sono coinvolti nella fonazione esofagea e nella fonazione in caso di fistola tracheoesofagea dopo laringectomia totale.⁵

Per quel che concerne la vascolarizzazione, la laringe è irrorata dai rami laringeo superiore e cricotiroideo delle arterie tiroidee superiori; in aggiunta, vi è un contributo minore proveniente dai rami laringei inferiori delle arterie tiroidee inferiori.

Il drenaggio venoso, invece, è a carico delle vene laringee inferiore e superiore, parallele alle arterie laringee e tributarie delle vene tiroidee inferiore e superiore. Riguardo all'innervazione, invece, la sensibilità e la motilità sono a carico del nervo vago: in particolare, il suo ramo laringeo ricorrente (o inferiore) è responsabile dell'innervazione dei muscoli intrinseci, fatta eccezione per il muscolo cricotiroideo, che è innervato dal nervo laringeo superiore, e anche della sensibilità del versante inferiore delle corde vocali e del piano sottoglottico; il ramo laringeo superiore, inoltre, è responsabile dell'innervazione sensitiva della mucosa sovraglottica.³

La laringe ricopre tre funzioni fondamentali: la respirazione, la fonazione e la deglutizione.

1.1.1 FUNZIONI DELLA LARINGE: LA RESPIRAZIONE

La prima importante funzione che svolge la laringe è quella di permettere il passaggio dell'aria, mantenendo pervio il lume del condotto grazie allo scheletro cartilagineo e all'abduzione delle corde vocali tramite la contrazione dei muscoli cricoaritenoidi posteriori; in questo modo, il passaggio dell'aria attraverso le alte vie aeree viene assicurato sia in inspirio che in espirio.⁶

1.1.2 FUNZIONI DELLA LARINGE: LA DEGLUTIZIONE

La deglutizione è un meccanismo complesso, mediato dalla coordinazione di più movimenti e strutture.

Essa è stata originariamente descritta con un modello sequenziale a tre fasi: fase orale, faringea ed esofagea, in base alla posizione del bolo⁷.

La fase orale è stata successivamente suddivisa in fase preparatoria orale e fase propulsiva orale, ed è stato stabilito il modello a quattro fasi, capace di descrivere efficacemente il passaggio del bolo e dei liquidi:

- nella fase orale preparatoria il bolo, dopo essere stato introdotto nella cavità buccale, viene trattenuto nella parte anteriore del pavimento orale o sulla superficie della lingua, contro il palato duro;
- durante la fase propulsiva orale, la punta della lingua si solleva, mentre la parte posteriore della lingua si abbassa per aprire la parte posteriore della cavità orale;
- nella fase faringea ci sono due momenti cruciali: il passaggio del bolo dalla faringe in esofago e la chiusura delle vie aeree attraverso l'abbassamento dell'epiglottide; il palato molle si solleva, chiudendo la rinofaringe e aumentando la pressione posteriormente, comprimendo il bolo nella faringe; in questo modo il sollevamento del palato molle impedisce il rigurgito del bolo nella cavità nasale.

Successivamente la laringe viene spostata verso l'alto e in avanti mentre l'epiglottide si inclina all'indietro.

Lo sfintere esofageo superiore si apre e i muscoli costrittori della faringe si contraggono in sequenza dall'alto verso il basso, comprimendo il bolo verso il basso;

- la fase esofagea, infine, permette la progressione del bolo fino allo stomaco tramite la generazione di onde peristaltiche mediate dal sistema nervoso autonomo, in quanto l'esofago toracico è composto da muscolatura involontaria.⁸

1.1.3 FUNZIONI DELLA LARINGE: LA FONAZIONE

Essa avviene in opposizione a quanto detto per la respirazione, ovvero con l'adduzione delle corde vocali grazie alla contrazione del muscolo cricoaritenoidico laterale e al rilasciamento del muscolo cricoaritenoidico posteriore, determinando un movimento in avanti, mediale e verso il basso.

Il suono di per sé, viene invece generato dal passaggio d'aria attraverso le corde vocali addotte, le quali vibrano e producono un'onda.

Successivamente il suono generato viene articolato da bocca, labbra e lingua, producendo la voce.⁹

1.2 LA LARINGECTOMIA TOTALE

La laringectomia totale è una procedura che prevede l'asportazione della laringe e comporta la divisione netta tra via aerea e digestiva, con esclusione delle alte vie aerodigestive dagli atti respiratori; questi ultimi vengono vicariati dal tracheostoma, un'incisione sulla parete anteriore del collo a cui vengono abboccati i margini dell'apertura tracheale.¹⁰

1.2.1 INDICAZIONI

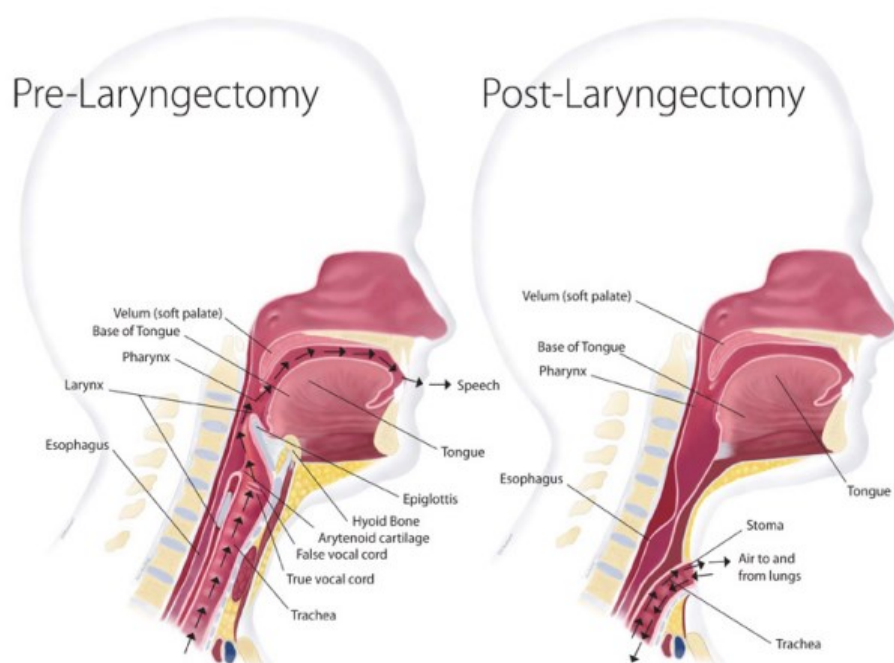


Figura 2

La principale indicazione a questo tipo di intervento è la presenza di un tumore esteso e non trattabile altrimenti: il cancro della laringe rappresenta dall'1% al 2,5% di tutte le neoplasie umane ed è il tumore maligno più comune della regione della testa e del collo, seguito dalle neoplasie del cavo orale.

Da uno studio condotto nel 2023 si evince che l'istologia più frequente è il carcinoma a cellule squamose, mentre condrosarcomi, leiomioidi e melanomi rappresentano solo il 2%–5% di tutti i tipi di tumori laringei¹¹.

Per quanto riguarda la localizzazione, la maggior parte dei tumori sono glottici, mentre lo stadio più frequentemente rilevato alla diagnosi è il T3 (30%) seguito dal T4 (20%)¹²; ciò sta a significare che questo tipo di tumore viene intercettato tardivamente, con conseguenze importanti sul tipo di terapia effettuabile e sulla qualità di vita del paziente.

Ad oggi si cerca sempre di preservare il più possibile la laringe; tuttavia, non sempre si può effettuare conservazione d'organo, sia per caratteristiche del tumore o della patologia, sia a causa del fallimento di trattamenti precedenti.

Per la scelta dell'intervento più adatto si devono considerare una serie di parametri: la funzionalità laringea/faringea pretrattamento, il volume del tumore e la sua modalità di diffusione, attitudini e preferenze del paziente, assieme alla disponibilità di supporto familiare.

Nonostante la qualità di vita abbia un ruolo importante nella decisione, il primo criterio imprescindibile resta la sicurezza del paziente, intesa come la scelta dell'intervento che garantisca la maggiore sopravvivenza a lungo termine.¹³

Più nel dettaglio, la laringectomia totale è riservata ai pazienti:

- con tumore T4 avanzato, con invasione della cartilagine tiroidea o cricoidea e diffusione nei tessuti extra-laringei;
- con tumori T3 persistenti o, in generale, tumori recidivanti dopo chemioterapia o radioterapia;
- con tumori ad estensione sottoglottica estesa o sottoglottici non estesi;
- con tumori posteriori coinvolgenti il TCAS, ovvero lo spazio tiro-cricoaritenoidico, in quanto in letteratura sono stati evidenziati scarsi risultati del trattamento chemio/radioterapico o di chirurgia conservativa;¹⁴
- con controindicazioni alla chemioterapia o alla radioterapia;
- con sottotipi istologici scarsamente radiosensibili, come sarcomi, condrosarcomi, melanomi, tumori neuroendocrini o delle ghiandole salivari minori.

Altre indicazioni non correlate al tumore sono:

- danno laringeo esteso, come in caso di gravi traumi o ustioni da chimici;
- aspirazione cronica;
- fistola incurabile;
- indurimento del collo da terapia radiante;

- problemi funzionali, con l'obiettivo di prevenire le infezioni respiratorie, ripristinare in sicurezza la deglutizione e migliorare la qualità della vita¹⁵.

1.2.2 DIVERSI SETTING, ALTERAZIONI TISSUTALI POST-ATTINICHE

La laringectomia totale può essere effettuata sia come intervento primario sia come intervento di salvataggio; si definisce di salvataggio un intervento effettuato: in seguito a persistenza di patologia dopo trattamento conservativo; in seguito a recidiva entro due anni dopo trattamento chemio/radioterapico; in caso di fallimento della chirurgia parziale.¹⁶

Più nello specifico, secondo uno studio condotto nel 2023, ad un paziente con malattia in stadio precoce, inizialmente, possono essere proposte varie strategie terapeutiche:

- radioterapia definitiva;
- chirurgia parziale effettuabile tramite varie tecniche: endoscopia con laser a CO₂, chirurgia robotica transorale o faringo-laringectomia parziale aperta.

Dagli anni '90, anche la maggior parte dei pazienti con carcinoma laringeo e ipofaringeo localmente avanzato possono effettuare un trattamento radiante sia da solo a scopo curativo, sia in combinazione con chemioterapia, sia associato ad intervento chirurgico come trattamento adiuvante o neoadiuvante¹⁷.

Nonostante il trattamento radiante sia estremamente pianificato e controllato in termini di dosi, sedute ed esposizione, esso si accompagna a molti effetti collaterali, suddivisi in:

- acuti, se insorgono entro tre mesi dalla radioterapia;
- subacuti, se insorgono in un range da tre a sei mesi;
- tardivi, oltre i sei mesi dal trattamento radiante.

Nel caso in cui il paziente sia sottoposto a trattamento combinato con chemioterapia, questi effetti collaterali possono sopraggiungere anche più precocemente.

Tra quelli acuti e subacuti, i più frequenti sono:

- dolore e/o deglutizione difficoltosa;

- xerostomia, causata dall'irradiazione delle ghiandole parotidi;
- mucosite di varia entità, con comparsa di afte;
- infezioni delle mucose, soprattutto fungine da Candida, ma anche batteriche;
- disgeusia o ageusia.

Tutti questi disturbi provocano difficoltà ad alimentarsi e una conseguente perdita di peso corporeo.

Altri effetti collaterali ritrovabili sono:

- eritema della cute più o meno intenso, che va dal semplice arrossamento cutaneo con sensazione di secchezza della zona irradiata alla formazione di vere e proprie piaghe con rischio di infezione;
- perdita temporanea di peli nella zona irradiata e/o alopecia temporanea localizzata in una piccola area nucale, correlata a come viene erogato il fascio di radiazioni mediante tomoterapia;
- linfedema sottomentoniero, segno di un alterato drenaggio linfatico.

Se tali disturbi persistono, si possono sviluppare tardivamente fibrosi e indurimento del collo con linfedema sottomentoniero, xerostomia persistente (che si accompagna ad un aumentato rischio di parodontite) e, più raramente, vi è rischio di insorgenza di secondi tumori nella zona irradiata.^{18,19}

In alcuni casi, la radioterapia può provocare irrigidimento dei muscoli masticatori e dell'articolazione temporo-mandibolare, soprattutto quando la terapia deve essere estesa all'ipofaringe, al palato o al seno mascellare.

Ciò porta all'insorgenza del trisma, ovvero della difficoltà ad aprire la bocca, che in cronico può portare alla fibrosi dei muscoli stessi; per prevenire questa condizione o migliorarla e risolverla nel caso in cui si sia presentata, possono risultare utili esercizi specifici per la mandibola, che permettono l'apertura forzata della bocca, e l'utilizzo di un dispositivo dinamico in apertura detto *TherabiteTM*. È bene, quindi, che il paziente sia seguito adeguatamente da un fisiatra e che ripeta gli esercizi mandibolari e cervicali per un tempo prolungato, così da migliorarne la mobilità.²⁰

Alla luce di quanto detto, si può evincere che la chirurgia sul collo e sulla laringe, a seguito di una precedente terapia radiante, presenta maggiori difficoltà rispetto all'intervento su tessuti non irradiati a causa di:

- maggiore rischio di infezioni e di complicanze della ferita chirurgica;
- rischio elevato di deiscenza delle suture, fistole e necrosi dei tessuti molli;
- guarigione più lenta, dovuta alla ridotta vascolarizzazione dei tessuti;
- incremento delle complicanze tardive, quali linfedema, limitazione del movimento del collo e disfunzioni della spalla;
- necessità più frequente di ricorrere a lembi vascolarizzati per la ricostruzione delle perdite di sostanza.^{18,19}

Inoltre, una metanalisi mostra che i tassi di complicanze chirurgiche sono elevati nei pazienti con recidiva del cancro della laringe dopo radioterapia.²¹

Ritornando al confronto tra i due tipi di laringectomia, secondo vari studi presenti in letteratura la laringectomia totale primaria si è dimostrata superiore per quel che riguarda l'outcome del paziente: il tasso di sopravvivenza globale e il tasso di sopravvivenza malattia-specifica erano significativamente più alti nel gruppo LT primaria, rispetto al gruppo LT di salvataggio; inoltre, il tasso di recidiva era significativamente più alto e la sopravvivenza libera da malattia, in mesi, era più breve per i pazienti che andavano incontro a LT di salvataggio, rispetto a coloro che avevano subito l'intervento primario.

Oltre all'aspetto oncologico, i risultati della LT primaria erano significativamente migliori rispetto all'intervento di salvataggio anche dal punto di vista funzionale. Nel gruppo delle LT di salvataggio, poi, è stata riscontrata una differenza significativa tra l'intervento eseguito dopo fallimento dell'intervento chirurgico conservativo e quello eseguito dopo fallimento del trattamento chemio/radioterapico: i risultati oncologici e funzionali erano migliori nel primo caso e ciò potrebbe giustificare un primo tentativo di chirurgia conservativa per tumore intermedio-avanzato in casi selezionati, riservando la chemio-radioterapia solo a pazienti inadatti alla chirurgia^{22,23}.

1.2.3 TECNICHE CHIRURGICHE

La procedura prevede l'asportazione completa della laringe con successiva creazione di uno stoma tracheale permanente.

Prima di tutto, bisogna incidere la cute del collo per esporre le strutture sottostanti; in letteratura sono state descritte varie incisioni: si può effettuare un'unica incisione

verticale sulla linea mediana, che fornisce un accesso diretto alla laringe, ma mostra un'esposizione laterale limitata al collo; delle incisioni a forma di T e a doppia Y, che forniscono una maggiore esposizione al collo, ma esitano in uno scarso apporto di sangue e risultati estetici inferiori; invece, migliori risultati sono stati ottenuti con le incisioni a botola, che preservano il tessuto del collo per eventuali ricostruzioni in più fasi di estesi difetti faringei, ma il loro utilizzo è stato abbandonato a favore delle ricostruzioni contemporanee a singolo step.

Le incisioni attualmente più utilizzate sono quelle “a U” o “a grembiule” (G in *Figura 3*): l'incisione parte da un punto posto a 3-4 cm sotto la mastoide, per poi scendere fino al terzo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e curvare verso la linea mediana 3 cm sopra il terzo prossimale della clavicola.

Successivamente si passa parallelamente 2 cm sopra il forcone sternale; questa opzione prevede che lo stoma sia incorporato all'incisione^{10,24}.

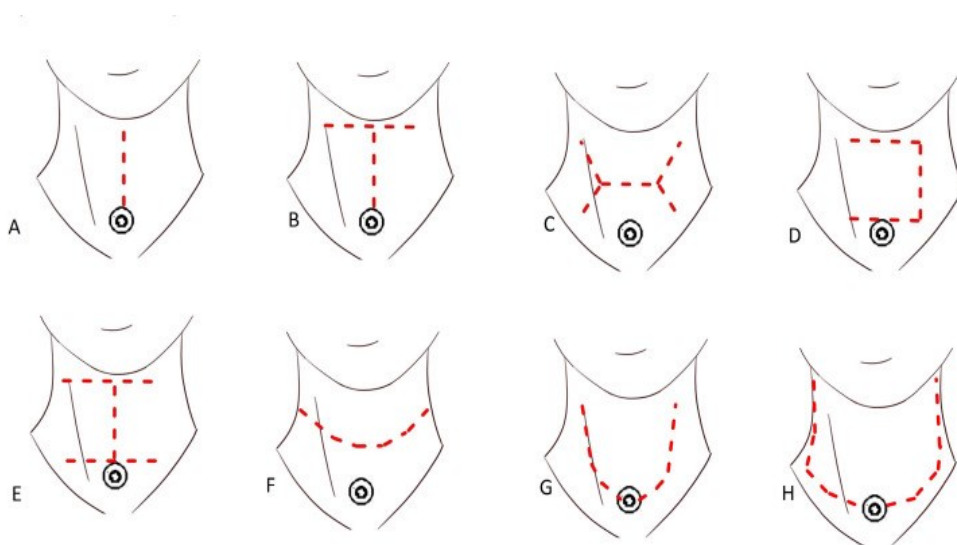


Figura 3

In alternativa, si può creare un'incisione cervicale orizzontale curva ma meno estesa a partire dallo sternocleidomastoideo di un lato fino al muscolo controlaterale, posta a livello delle cricoidi o al di sopra di esse, in modo da preservare un ponte cutaneo di 2-3 cm tra l'incisione principale e il margine superiore dello stoma (F in *Figura 3*); questa configurazione permette la creazione di uno stoma separato dall'incisione e in caso di complicanza con fistola faringo-cutanea devia il contenuto faringeo lontano dallo stoma; tuttavia, l'esposizione del campo chirurgico è meno estesa¹⁰.

Si può anche creare un'incisione più ampia lateralmente (H in *Figura 3*), che permette una migliore esposizione del collo infero-laterale ma che comporta, al

contempo, un'incidenza leggermente maggiore di deiscenza peristomale, perché la tensione avviene direttamente sul tracheostoma (compreso anche in questo caso nell'incisione)^{10,25}.

Considerando l'incisione a U, il lembo cervicale anteriore che viene sollevato è costituito dalla cute, dal tessuto sottocutaneo e dal muscolo platisma; per questo motivo, la vascolarizzazione del lembo non è compromessa, in quanto le vene giugulari anteriore ed esterna dovrebbero rimanere attaccate ai tessuti sottostanti.

Una volta sollevato il lembo muscolocutaneo subplatismatico, si espongono i muscoli infraioidei inferiori, si sezionano i muscoli sopraioidei e, una volta separata la tiroide dall'asse laringeo, le fibre del muscolo costrittore inferiore vengono incise lungo il bordo posteriore dell'ala tiroidea, esponendo il seno piriforme; contemporaneamente si procede alla legatura dell'arteria e della vena laringea superiore e dell'arteria tiroidea inferiore (in corrispondenza della cartilagine tiroidea, per le prime, e a livello della cartilagine cricoidea per l'ultima).

L'intervento continua con l'asportazione della laringe; gli approcci possibili, scelti in base alla localizzazione del tumore e alle preferenze del chirurgo, sono: dall'alto al basso secondo Gluck-Sørensen, dal basso verso l'alto secondo Tapia e laterale.

La tecnica tradizionale è cranio-caudale con accesso dalla faringe: inizialmente si crea uno spazio tra la base della lingua e il bordo superiore dell'epiglottide, con un'incisione faringea che deve essere mantenuta il più piccola possibile per facilitare la successiva ricostruzione del faringe; questo approccio permette di sollevare l'epiglottide verso l'alto e di avere una buona visuale dall'alto sulla laringe; la linea di incisione, poi, segue il solco ariepiglottico e si unisce simmetricamente al lato opposto sul bordo superiore della cartilagine cricoide.

Per evitare tensioni eccessive durante la sutura, la testa del paziente deve essere portata da una posizione di estensione a una leggera flessione.

La sutura può essere continua o a punti staccati e si usano aghi atraumatici da sutura intestinale e fili riassorbibili a lento assorbimento; inoltre, deve essere effettuata una seconda sutura in modo accurato perché, se troppo lassa, può portare alla formazione di una fistola faringocutanea, mentre se troppo stretta può causare stenosi faringea.

Una volta terminata la sutura faringea, si continua la dissezione fino alla porzione superiore della trachea che verrà asportata insieme alla laringe.

L'intervento si conclude con la sutura della porzione restante della trachea alla pelle soprasternale, dei muscoli prelaringei, con il posizionamento del tubo di

alimentazione nasogastrico e del drenaggio; infine, si sutura il lembo cervicale anteriore.

Per quanto riguarda la tecnica secondo Tapia o retrograda, l'intervento è sostanzialmente uguale nella prima fase; successivamente, si disseziona e si rimuove l'osso ioide; la laringe viene sollevata dal basso verso l'alto insieme agli anelli tracheali superiori, tagliando la trachea lungo il bordo superiore della tracheostomia.

Un punto importante in questa fase è trovare il piano di dissezione tra la sottile parete posteriore della trachea e l'esofago.

Si accede all'ipofaringe facendo un'incisione circa 1 cm sotto il bordo superiore della lamina cricoidea, in seguito allargata fino al seno piriforme opposto rispetto al tumore, per limitare la perdita di mucosa faringea.

In seguito, si identifica il bordo superiore dell'epiglottide, la si afferra e si tira verso l'alto per poter ispezionare bene la faringe e rimuovere il tumore in un unico blocco insieme a laringe, trachea e mucosa faringea.

Un ultimo passaggio richiede la sezione della base della lingua e la sua sutura.

Questo tipo di intervento viene preferito quando il tumore si estende alla vallecchia, perché elimina il rischio di resezione laringea trans-tumorale²⁴.

Invece, l'approccio laterale si utilizza quando si hanno tumori coinvolgenti il seno piriforme.

Nel contesto della laringectomia totale, si considera anche la dissezione del collo, suddivisa in:

- elettiva, raccomandata come trattamento profilattico del collo nei pazienti per i quali la chirurgia viene utilizzata come trattamento primario; essa consente una stadiazione patologica accurata e determina se è necessario un trattamento adiuvante;
- completa, standard di trattamento in caso di tumori testa-collo; più in particolare si asportano i linfonodi dei livelli II-IV per cN0, dei livelli II-V per cN+ e si aggiunge la rimozione dei linfonodi del livello VI perirecurrenziale per tumori ad estensione sottoglottica/ipofaringea.

Ad oggi, la laringectomia totale è frequentemente associata ad una dissezione del collo selezionata (mRND) dei livelli II-IV e diversi autori hanno proposto di

limitare ulteriormente lo svuotamento linfonodale ai soli livelli II e III, così da limitare le complicanze postoperatorie e diminuire i tempi di recupero del paziente.

10

Un tempo fondamentale nell'intervento di laringectomia totale è quello che comprende la ricostruzione della neo-faringe.

La neo-faringe si forma dalla sutura dei tre strati che compongono il tessuto preservato, ovvero mucosa, sottomucosa e muscolare, e deve mantenere un certo grado di funzione faringea per consentire il passaggio del cibo e la produzione del linguaggio alaringeo²⁶.

Tradizionalmente, si utilizza una tecnica di sutura manuale dei tre strati.

Esiste però un metodo alternativo, attraverso l'utilizzo di una suturatrice meccanica; questo approccio permette di accorciare notevolmente il tempo di operazione e il ricovero in ospedale; tuttavia, studi in letteratura evidenziano che la mancata visualizzazione del tumore durante l'utilizzo della suturatrice è associata ad un maggiore rischio di margini chirurgici inadeguati.

Pertanto, l'uso di una suturatrice per la chiusura faringea dovrebbe essere eseguito solo per i tumori confinati alla laringe.^{27,28}

Per quanto concerne lo strato mucoso, esso deve essere adeguatamente suturato, affinché si crei uno strato impermeabile; inoltre deve essere correttamente invertito e chiuso senza eccessiva tensione.

Si possono utilizzare suture interrotte e continue: le suture continue hanno il vantaggio di distribuire uniformemente la tensione della ferita; tuttavia, se si rompesse un nodo, si verificherebbe facilmente una deiscenza della ferita.

Gli strati sottomucoso e muscolare tradizionalmente sono suturati separatamente; tuttavia, il 12%-35% dei pazienti sottoposti alla tradizionale chiusura a tre strati non è riuscito a ottenere un linguaggio soddisfacente dopo la puntura tracheoesofagea a causa degli spasmi cricofaringei.

Il meccanismo che porta a questi fenomeni spastici può essere ricondotto al danneggiamento, durante l'intervento, delle fibre nervose del nervo vago, che provoca una serie di contrazioni scoordinate dei muscoli costrittori della faringe, anche se il tutto resta ancora da verificare.

Per evitare gli spasmi, studi successivi hanno suggerito di aggiungere una miotomia faringoesofagea all'intervento di laringectomia totale ^{29,30} o una neurectomia unilaterale del plesso faringeo³¹; quest'ultima tecnica ha il vantaggio di non compromettere la vascolarizzazione, ma ha il limite delle recidive degli spasmi, in

quanto il muscolo cricofaringeo può essere innervato dal nervo laringeo ricorrente o dal plesso faringeo controlaterale.

Pertanto, studi recenti hanno decretato la combinazione di neurectomia e miotomia come superiore a entrambe le tecniche da sole nella prevenzione dello spasmo cricofaringeo.¹⁰

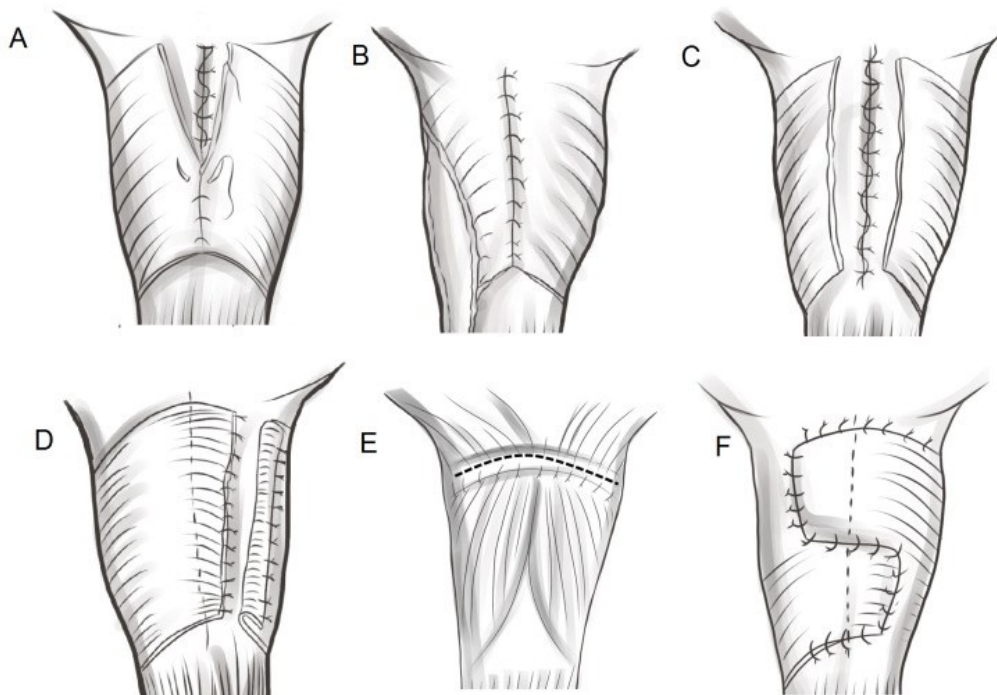


Figura 4: si possono apprezzare le varie tecniche che possono essere utilizzate per prevenire lo spasmo cricofaringeo: (A) Chiusura tradizionale a tre strati, (B) chiusura a tre strati con miotomia, (C) non chiusura della muscolatura faringea, (D) tecnica di chiusura a mezzo muscolo, (E) chiusura orizzontale e (F) crossover neofaringoplastica a zig-zag.

Nella chiusura orizzontale, i costrittori faringei sono cuciti ai muscoli della base della lingua.

L'ultimo passaggio dell'intervento prevede la creazione del tracheostoma: la pelle e l'apertura tracheale vengono suturate insieme, facendo attenzione a lasciare un'apertura di almeno 14 mm di diametro per garantire un adeguato passaggio d'aria; il diametro dello stoma, quindi, non deve superare la misura del pollice del paziente, in quanto se troppo ampio, rende difficile il linguaggio attraverso la protesi fonatoria^{29,32}.

Bisogna, inoltre, evitare il cosiddetto tracheostoma profondo, ovvero una situazione in cui la profondità stomale è eccessiva; questa condizione non permette una cura auspicabile dello stoma, né l'aderenza di cerotti adesivi per i filtri scambiatori di calore e umidità e delle valvole *FreeHands*³³.

Una soluzione a questa problematica si ritrova nella sezione dei capi sternali del muscolo sternocleidomastoideo durante una laringectomia totale^{10,32}.

1.2.4 COMPLICANZE

Le complicanze post-operatorie dipendono da tanti fattori e possono essere suddivise in precoci e tardive.

Le complicanze precoci della laringectomia totale sono:

- sanguinamento;
- ematoma;
- sieroma;
- infezione della ferita e/o del tessuto adiacente (cellulite, deiscenza della ferita);
- fistole faringo-tracheali o faringo-cutanee; tra queste, la più frequente è senza dubbio la fistola faringocutanea, che vede come fattori di rischio per la sua formazione la terapia radiante neoadiuvante, la chemioterapia, il diabete e l'alimentazione orale post-operatoria troppo precoce.^{35,36}

Le complicanze tardive, che sopraggiungono dopo mesi dall'intervento, comprendono:

- stenosi faringoesofagea;
- stenosi del tracheostoma: alcuni fattori di rischio che determinano questa condizione sono: un ancoraggio non saldo della trachea alla pelle, un taglio perpendicolare della trachea che crea una sezione dritta, cicatrici circolari, patologie quali il diabete mellito ed infine, eventuali infezioni del sito chirurgico^{10,37}.

Per trattare questa complicanza si possono utilizzare varie tecniche: un taglio smusso o obliquo della trachea, creando una sorta di becco di flauto, che garantisce un migliore ancoraggio alla pelle (*B* in *Figura 5*)³⁸; uno stoma triangolare largo, estendendo l'apertura tracheale alla porzione inferiore del collo, togliendo 4-5 anelli tracheali; questo metodo, però, a causa delle ampie

dimensioni e della forma, rende molto difficile il linguaggio attraverso la protesi fonatoria (*C* in *Figura 5*)³⁹; l'utilizzo di un lembo cutaneo interposto nell'apertura tracheale per prevenire cicatrici circolari; il lembo può essere singolo, interposto nella porzione inferiore della trachea (*D* in *Figura 5*) o a forma di Y inserito nella porzione superiore (*E* in *Figura 5*)^{10,38,39}.

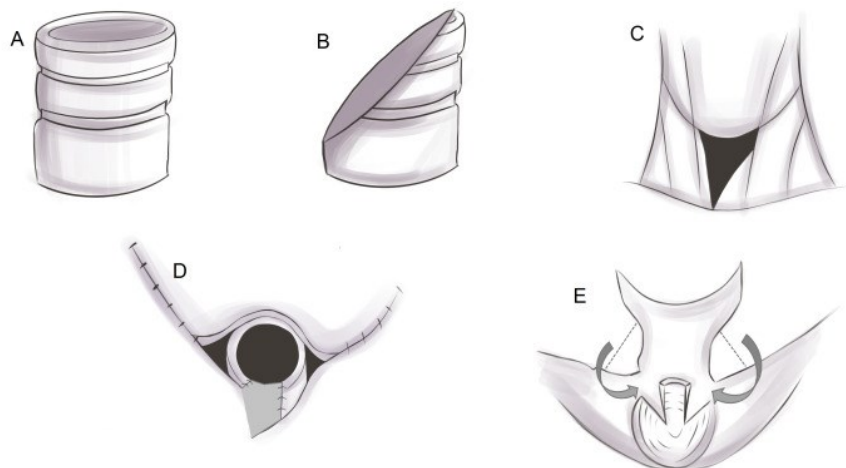


Figura 5

- ipotiroidismo.^{42,43}

1.3 RIABILITAZIONE FONATORIA

La laringectomia totale ha conseguenze drammatiche sul paziente: alla fine dell'intervento, egli si trova ad affrontare quattro problematiche molto impattanti, ovvero la perdita della parola, che ha un ruolo sociale essenziale, la perdita dell'olfatto e della possibilità di riscaldare, umidificare e filtrare l'aria inalata e, infine, l'impatto estetico e psicologico della stomia tracheale.^{24,44}

Per quanto riguarda il primo problema, nonostante l'asportazione di una parte del *vocal tract* che comprende anche le corde vocali, i pazienti laringectomizzati possono imparare nuovi modi di comunicare; ad oggi i metodi di riabilitazione vocale più utilizzati sono l'erigmofonia, il primo che può essere insegnato (ma che non tutti riescono ad apprendere ed utilizzare), la protesi tracheo-esofagea e il laringofono o elettrolaringe, attualmente utilizzato quando i primi due metodi falliscono o non sono praticabili.

1.3.1 VOCE ESOFAGEA

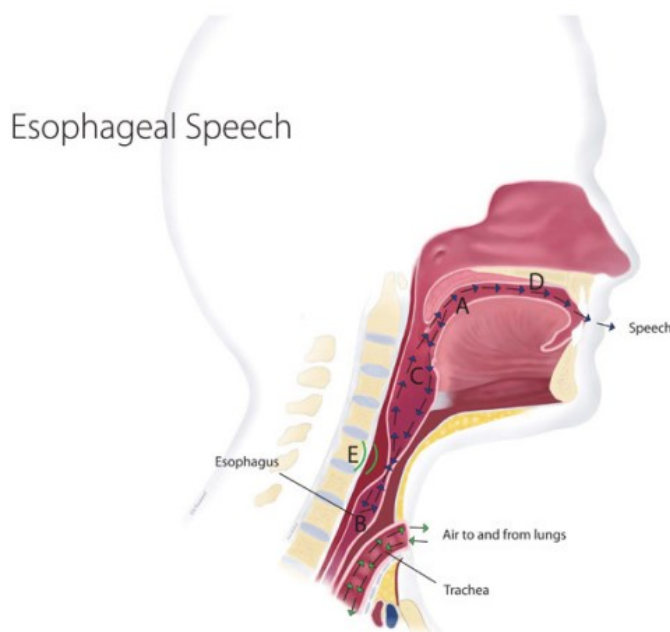


Figura 6

La fonia esofagea è la tecnica di riabilitazione più antica, descritta già a partire dal 1889 da Strubing e Landois, a seguito della necessità di comunicazione dei pazienti, che si ritrovavano impossibilitati a parlare, incompresi e molto spesso anche isolati dalla comunità, creando un circolo vizioso di depressione e solitudine.

Questa tecnica permette di produrre un suono intellegibile attraverso una prima fase di immissione di aria nell'esofago e una seconda fase che prevede il rilascio dell'aria verso l'esterno in modo controllato, determinando la vibrazione del tratto faringo-esofageo e la produzione di fonemi specifici. (Come mostrato in *Figura 5*). Questo metodo riabilitativo ha il vantaggio di essere “naturale”, in quanto non necessita di ulteriori strumenti esterni o meccanici, né di altre procedure chirurgiche; per questo motivo, è stata la riabilitazione più utilizzata fino agli anni '90 nei pazienti laringectomizzati.

Le uniche controindicazioni sono l'ipertono del muscolo cricofaringeo e la presenza di stenosi faringea e/o esofagea, che richiedono un intervento di chirurgia o l'iniezione di tossina botulinica per eliminare questo ostacolo alla fonazione.^{20,44}

Non tutti, però, riescono ad apprendere questa tecnica, nonostante un buon insegnamento logopedico: studi dimostrano che solo un 30% dei pazienti riesce ad utilizzare in modo ottimale la voce esofagea; ciò ha indirizzato gli specialisti verso l'elaborazione di un metodo più efficace di fonazione che, attualmente, si ritrova nella protesi tracheoesofagea.^{10,45,46}

1.3.2 PROTESI FONATORIA

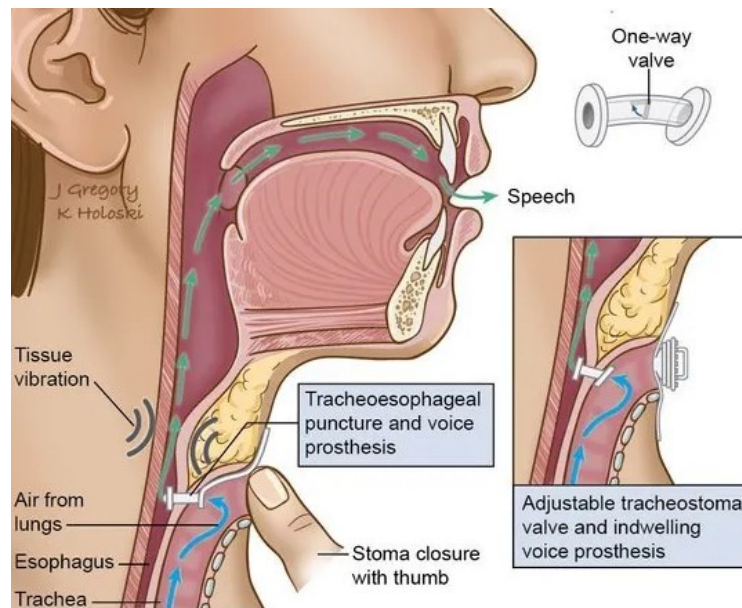


Figura 7

1.3.2.1 CARATTERISTICHE

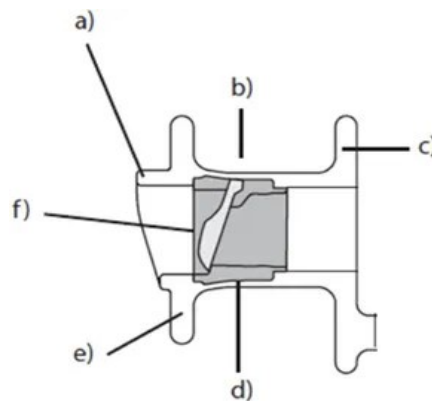


Figura 8: Struttura schematica di una moderna protesi vocale interna. (a) Cappuccio, (b) albero della protesi, (c) flangia tracheale, (d) sede della valvola, (e) flangia esofagea e (f) lembo della valvola.

Ad oggi, la protesi fonatoria rappresenta il *gold standard* per il ripristino della voce nei pazienti laringectomizzati.

Essa è un dispositivo in silicone medico composto da un cilindro centrale, contenente una valvola unidirezionale e due flange che lo mantengono in posizione,

una sulla parete posteriore della trachea e l'altra sulla parete anteriore dell'esofago (come in *Figura 8*).

La valvola interna si apre durante la fonazione e si richiude mentre liquidi/cibo scendono nell'esofago o mentre si respira⁴⁷.

La protesi è inserita all'interno di una fistola tracheo-esofagea, detta TEP, creata chirurgicamente o contestualmente alla laringectomia totale (si definisce in questo caso puntura primaria), o secondariamente, con un intervento successivo.⁴⁸

Il paziente poi, per parlare, occlude lo stoma permettendo il passaggio del flusso d'aria dai polmoni, attraverso la valvola, passando per la neofaringe, dove è prodotto il suono, e giungendo alla cavità orale, dove esso viene articolato e convertito in fonemi.^{10,20,44,47} (*Figura 7*).

I due tipi di protesi più frequentemente utilizzati sono la Provox® e la Blom-Singer®.

Si può anche optare per un dispositivo cosiddetto *FreeHands* (*Atos FreeHandsTM* o *InHealth HandsFreeTM*) che permette di utilizzare la protesi fonatoria liberando le mani del paziente, cosa che diventa molto utile nei pazienti che hanno difficoltà di mobilitazione degli arti superiori.

Bisogna considerare, però, che il paziente deve apprendere la modalità di utilizzo di questo strumento, in quanto viene generata una pressione maggiore durante l'espiazione, con la possibilità di rottura della guarnizione del dispositivo di fissaggio; possibili soluzioni a questo problema possono essere: parlare più lentamente, prendere fiato ogni 5-7 parole o imparare ad utilizzare la respirazione diaframmatica, che aumenta la quantità d'aria espirata ed evita l'accumulo della pressione dell'aria in trachea, la rottura del dispositivo e permette l'emissione di più parole.

Se ciò non dovesse bastare, i medici consigliano di occludere manualmente la valvola, in modo da avere una voce più forte.

Confrontando le tre tecniche di riabilitazione vocale, la protesi fonatoria risulta essere superiore in termini di qualità vocale: la voce protesica, infatti, è più naturale rispetto a quella prodotta con il laringofono e maggiormente fluida ed intellegibile rispetto alla voce esofagea, in quanto vi è un maggiore passaggio di aria e maggiore vibrazione dei tessuti, con il risultato di produrre frasi più lunghe e possedere una voce più forte.⁴⁸

Confrontando la voce esofagea e la protesi fonatoria, inoltre, uno studio condotto nel 2023 ha evidenziato anche un migliore, anche se limitato, recupero dell'olfatto con il secondo metodo riabilitativo.⁴⁹

Infine, alcuni studi hanno dimostrato che la protesi fonatoria è associata ad una migliore qualità di vita rispetto agli altri metodi, oltre che un ritorno al lavoro post operatorio più semplice.^{44,50}

1.3.2.2 INDICAZIONI

L'inserimento della protesi fonatoria resta comunque un intervento che necessita di un atto chirurgico, per la creazione di una fistola tracheo-esofagea, di riabilitazione logopedica anche per lunghi periodi, per impararne l'utilizzo e la manutenzione, e di costante pulizia e controllo²⁰.

Alla luce di ciò, i pazienti devono essere attentamente selezionati prima della PTE e per questo è fondamentale la figura dell'otorinolaringoiatra: egli conosce il paziente, la sua storia clinica, le sue comorbidità e, di conseguenza, è il primo a verificare che non ci siano controindicazioni e ad esprimere un parere sulla candidabilità all'intervento.

Le prime condizioni da verificare, poiché controindicano la PTE, sono la compromissione delle funzioni cognitive e mentali e delle abilità manuali, che non consentirebbero l'utilizzo e la corretta gestione della protesi vocale⁵¹: il paziente infatti deve in primo luogo utilizzare la protesi, in quanto l'utilizzo saltuario ne comprometterebbe il funzionamento ottimale, deve essere in grado di pulirla adeguatamente ogni giorno e deve saper riconoscere eventuali problematiche della stessa che ne determinino il malfunzionamento.

Bisogna, inoltre, valutare la capacità polmonare del paziente, che deve essere sufficiente a superare le resistenze e le pressioni necessarie per la fonazione con la VP; patologie come la BPCO possono, quindi, compromettere la funzionalità della protesi.

Infine, il logopedista deve valutare l'integrità delle strutture anatomiche coinvolte nella fonazione, oltre alla volontà del paziente e al supporto familiare, necessario soprattutto nelle prime fasi dell'intervento.⁴⁴

Non risultano essere, invece, controindicazioni assolute la necessità di un intervento demolitivo con l'utilizzo di lembi e un protocollo chemioterapico o radioterapico

neoadiuvante, anche se essi allungano sicuramente i tempi di procedura e possono accorciare la vita della protesi vocale.⁵²⁻⁵⁴

Una volta stabilita l'idoneità della riabilitazione protesica per il paziente, il chirurgo valuta l'opportunità di inserire la protesi durante l'intervento di laringectomia totale (PTE primaria) o successivamente (PTE secondaria).

La PTE primaria è da preferire, ove possibile, in quanto evita al paziente di dover sottoporsi a un secondo intervento in anestesia generale, riduce i tempi di ospedalizzazione e consente una riabilitazione logopedica precoce, con pazienti che riescono a parlare anche dopo solo due settimane dall'intervento⁵⁵.

Inoltre, è correlato a un numero significativamente inferiore di cambiamenti precoci della protesi vocale (1,4 contro 2 della PTE secondaria), a un minor numero di cambiamenti dovuti al ridimensionamento (8% contro 80%), a maggiore durata prima del cambiamento iniziale della protesi (159,7 contro 24,5 giorni) e ad un risparmio totale sui costi sanitari.²⁹

Le uniche controindicazioni sono eventuali danni alla parete tracheoesofagea, che potrebbero causare mediastinite, e l'esperienza del chirurgo.

La PTE secondaria, invece, trattandosi di un intervento aggiuntivo a cui il paziente deve essere sottoposto, è spesso indicata quando il paziente è stato sottoposto a radioterapia, in quanto è responsabile di un indebolimento dei tessuti trattati e di una guarigione più lenta del sito chirurgico; questi fattori si correlano ad un rischio più elevato di complicanze e spesso la realizzazione del PTE viene posticipata di almeno 4 mesi dall'ultima seduta di radioterapia⁵⁶.

Un'altra indicazione alla puntura secondaria si ha quando, in caso di faringolaringectomia, nella fase ricostruttiva vengono utilizzati lembi liberi, più spesso il lembo fascio-cutaneo radiale dell'avambraccio o il lembo anterolaterale di coscia⁴⁴.

Le tecniche di creazione della PTE primaria sono comparabili tra i due tipi di protesi più frequentemente utilizzate (Provox®, Blom-Singer®): entrambe richiedono, infatti, un protettore faringeo e un trocar.

In particolare, il primo modello di protesi fonatoria ha una modalità di posizionamento retrogrado (dall'interno verso l'esterno): una volta realizzata la fistola tracheoesofagea, la PV viene introdotta dal lato esofageo a quello tracheale, tramite un dilatatore progressivo.

Al contrario, la Blom-Singer® ha una modalità di posizionamento anterograda (dall'esterno verso l'interno): come prima cosa, viene posizionata all'interno di un

dilatatore progressivo, poi viene inserita attraverso la parete tracheoesofagea. Come primo posizionamento, si utilizza solitamente una protesi lunga 10–12 mm, scelta in base allo spessore della parete tracheoesofagea, valutato con un opportuno strumento graduato; man mano che l'edema dei tessuti diminuisce, si ha la necessità di cambiare protesi con una misura inferiore.

Per quanto riguarda il calibro, le misure più utilizzate sono 16 Fr e 20 Fr, diametri che sono sovrapponibili in relazione alle possibili complicanze; tuttavia, da uno studio condotto nel 2016 si evince che, inizialmente, sarebbe meglio posizionare una 16 Fr per garantire un minore trauma tissutale durante l'esecuzione della PTE e per mantenere la possibilità di posizionare PV da 20 Fr in caso di fistola dilatata, senza la necessità di protesi molto più larghe (22 Fr o 22,5 Fr)^{44,57}.

La PTE secondaria viene inserita necessariamente in anestesia generale, in quanto la tecnica più utilizzata prevede l'utilizzo di un esofagoscopio rigido che consente di proteggere la parete posteriore dell'esofago e le strutture sottostanti dall'introduzione del trocar, qualunque sia la protesi da posizionare.⁴⁴

In pazienti che hanno condizioni anatomiche sfavorevoli, come stenosi esofagee, rigidità del collo o fibrosi da radioterapia, l'esofagoscopio rigido non può essere utilizzato; per questo motivo sono eseguite le cosiddette tecniche “alla cieca”, utilizzando uno strumento che consente di raggiungere in modo sicuro il sito corretto di posizionamento della protesi, detto isterometro rigido: questo strumento è più sottile e flessibile e consente di effettuare la puntura tracheoesofagea senza dover vedere direttamente la parete esofagea, riducendo così il rischio di gravi complicazioni, come perforazioni o lesioni.⁵⁸

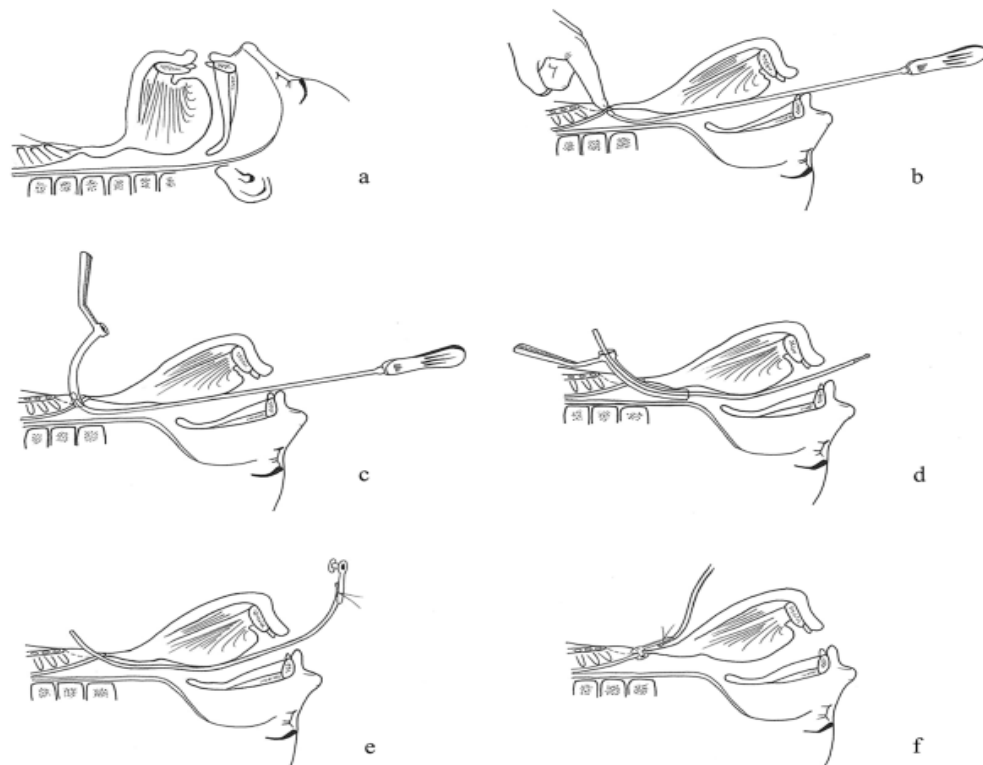


Figura 9

In *Figura 9* i passaggi dell'intervento: (a) Il paziente viene anestetizzato, posizionato in modo neutro (senza estensione del collo).

L'isterometro viene inserito dalla bocca verso il basso, fino a toccare la parete trachea ed esofago (b).

Attraverso la trachea si fa una piccola incisione per raggiungere questa parete, usando l'isterometro come guida per forare in modo sicuro.

Tramite questa apertura, un piccolo trocar viene inserito (c, d) e successivamente si fa passare una guida flessibile per tirare nella posizione corretta la protesi vocale (e, f).

Infine, si verifica con una piccola telecamera flessibile che la protesi è posizionata correttamente.

Per quel che concerne la qualità della voce, entrambe le tecniche di creazione di PTE sono valide e danno risultati simili, con un tasso di successo che oscilla tra 65-85% per la PTE primaria e tra 68-83% per la PTE secondaria e un grado di soddisfazione generale elevato⁵⁹.

1.3.2.3 COMPLICANZE

Bisogna sempre considerare che la creazione della fistola tracheo-esofagea può portare allo sviluppo di complicanze, che possono essere suddivise in maggiori e

minori, a seconda che richiedano o meno una risoluzione chirurgica, e in dirette e indirette, a seconda che siano direttamente o indirettamente correlate al PTE o alla PV.

Le complicanze dirette includono:

- La perdita peri-protesica, con possibile polmonite ab ingestis, diretta conseguenza di una dilatazione della fistola.

Essa è la complicanza più frequente dopo l'esecuzione di una PTE primaria⁶⁰ e le sue cause principali sono due: l'atrofia dei tessuti peri-protesici, con assottigliamento della parete esofageo-tracheale, che di solito si verifica dopo anni con una minima tendenza al restringimento spontaneo, ed eventuali processi flogistico-necrotici, che possono verificarsi a causa di protesi troppo corte che esercitano una pressione eccessiva sulla mucosa esofagea, o a causa di ripetuti traumi da occlusione digitale dello stoma durante la fonazione.

Un altro fattore di rischio per la perdita peri-protesica dovuta a dilatazione della PTE è la malattia da reflusso gastroesofageo (GERD), che è piuttosto frequente nei pazienti sottoposti a laringectomia totale ed è associata anche alla formazione di tessuto di granulazione dello stoma⁴⁴.

La gestione della perdita peri-protesica è solitamente conservativa, con un'iniziale regolazione delle dimensioni della protesi o il posizionamento di un anello di silicone attorno alla faccia tracheale della protesi. Si può optare anche per la sostituzione della protesi con una biflangiata (Provox[®] Vega[™] XtraSeal[™]), la quale ha mostrato una riduzione delle perdite periprotetiche (9,62% con XtraSeal vs. 22,43% nel gruppo di controllo) e ha dimostrato di essere una procedura economicamente vantaggiosa nel lungo termine⁶¹.

Altre tecniche frequentemente utilizzate includono: la rimozione temporanea della protesi, la sutura circolare della fistola o l'aumento dei tessuti con l'iniezione attorno alla fistola di diversi materiali (collagene, bioplastiche, grasso autologo, acido ialuronico...).

Questi metodi mirano a ridurre il diametro della fistola; se nessuno di essi porta a risoluzione, si può optare per la chiusura della fistola tracheoesofagea, posizionando una protesi in silicone o

chirurgicamente^{29,62};

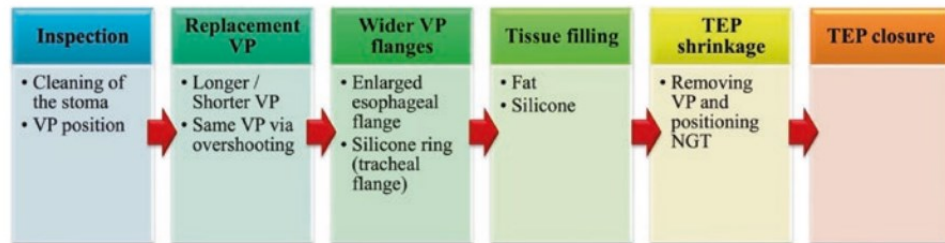


Figura 10: algoritmo per la gestione delle perdite periprotetiche

- Tessuto di granulazione periprotetico: circa il 5% dei pazienti soffre di formazione di tessuto di granulazione, spesso correlato a un'infezione concomitante⁴⁴.

Esso può trovarsi sul lato esofageo (segnalando indirettamente la sua presenza quando alla pulizia si ritrova uno scovolino sporco di sangue) o sul versante tracheale, condizione che deve essere trattata tempestivamente o con terapia medica o con l'exeresi della granulazione⁶³.

La principale conseguenza della granulazione è la dislocazione della protesi fonatoria, che può verificarsi sia dal lato tracheale, con incarcerazione della flangia anteriore, sia sul lato esofageo, con incarcerazione della flangia posteriore nello spessore della parete tracheoesofagea.

In questi casi, si può optare per la sostituzione della PV con una di maggiore lunghezza o, in caso di chiusura della fistola su uno dei due versanti, ricreare la comunicazione con puntura secondaria⁶⁴;

- Dilatazione della fistola, che può causare, oltre alla perdita peri-protetica, anche la dislocazione della protesi fonatoria in trachea (e quindi l'aspirazione della protesi) o in esofago (avendo così l'ingestione della PV). Quest'ultimo caso è molto più frequente dell'aspirazione perché la flangia esofagea è più spessa e rigida di quella tracheale.

La dislocazione in trachea, però, rappresenta un'emergenza da trattare tempestivamente con la rimozione del presidio dislocato, in quanto il paziente può sviluppare insufficienza respiratoria acuta. In questi casi è utile effettuare un RX o TC del torace, in modo da individuare la protesi fonatoria nel bronco e quindi procedere alla sua rimozione mediante broncoscopia flessibile o rigida⁶⁵. Come esame di imaging di primo livello, viene preferita la TC all'RX del torace, in quanto in quest'ultima non sempre è visibile la protesi radiopaca⁶⁶.

Inoltre, per ragioni anatomiche, la protesi fonatoria si trova più frequentemente nel bronco principale di destra, poiché ha un diametro maggiore ed è meno angolato rispetto a quello sinistro. Secondo uno studio condotto da Tong et al. nel 2020, è stata definita l'ingestione di PV come una complicanza dovuta ad un'inadeguata cura dei pazienti, ad esempio una pulizia eccessivamente vigorosa con lo spazzolino; l'inalazione, invece, è più probabilmente correlata al paziente in termini di capacità manuali e/o cognitive⁶⁶;

- Chiusura parziale o completa del PTE;
- Una PTE troppo bassa o troppo alta rispetto al tracheostoma, condizione che non permette un'adeguata pulizia e gestione e nemmeno un corretto utilizzo della protesi stessa; infatti, una fistola troppo bassa rispetto al livello del tracheostoma rende difficile o addirittura impossibile la pulizia con uno spazzolino, con rischio accidentale di aspirazione dello stesso spazzolino, e richiede la sostituzione retrograda della protesi. Allo stesso modo, anche una fistola troppo alta rende difficile la sua gestione, ma il primo è uno scenario peggiore, che nei casi più gravi porta alla chiusura della fistola e ad una nuova puntura nella posizione corretta.

Le complicanze indirette, invece, sono:

- Fistola faringo-cutanea;
- Iper tono faringeo: questa condizione è spesso dovuta all'ipertonicità del segmento faringeo-esofageo (PES) e può manifestarsi immediatamente dopo il posizionamento del dispositivo o successivamente. La diagnosi può essere effettuata attraverso diversi esami strumentali come elettromiografia (EMG), endoscopia, manometria ⁶⁷, ma la videofluorografia esofagea permette una diagnosi di certezza mettendo in evidenza una stenosi (da ipertono) a livello del PES con diminuito o assente passaggio di bolo di solfato di bario. Per prevenire questa condizione si può effettuare miotomia di uno dei muscoli cricofaringei e/o neurectomia unilaterale durante l'intervento di laringectomia totale ^{30,31} (cfr. 1.2).

Quando presente, per verificare la presenza di ipertono e procedere con la terapia, a livello ambulatoriale si può effettuare un test con infiltrazioni transcutanee di lidocaina, attendendo poi cinque minuti e valutando successivamente l'emissione vocale: se il paziente riesce a parlare senza sforzo, allora si può procedere al trattamento risolutivo con tossina botulinica (BTA).

Le infiltrazioni di BTA vengono solitamente eseguite per via transcutanea, preferibilmente sotto controllo elettromiografico, perché garantisce l'infiltrazione del muscolo e non del tessuto fibroso circostante. L'effetto della BTA inizia circa 2-3 giorni dopo l'infiltrazione e dura circa 3-6 mesi, dopodiché la procedura deve essere ripetuta. Tuttavia, studi hanno dimostrato una progressiva riduzione del numero di infiltrazioni necessarie nel corso degli anni, probabilmente dovuta a una progressiva ipotonia dei muscoli faringei⁶⁸.

Inoltre, questo trattamento sembra aumentare la durata della vita del VP poiché riduce lo sforzo durante la fonazione⁶⁹.

- Tracheostoma profondo;
- Stenosi del tracheostoma.⁴⁴

Confrontando le due tecniche di creazione della PTE, vari studi in letteratura hanno dimostrato che non vi è una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di queste complicanze tra i due metodi, anche se si ha un rischio leggermente maggiore di svilupparle nella PTE primaria, soprattutto la fistola faringo-cutanea. Nel contesto delle complicanze, si devono distinguere quelle legate all'utilizzo della protesi fonatoria, che portano inevitabilmente ad una incontinenza della protesi, detta anche perdita intra-protesica; esse deteriorano la protesi, determinando la sostituzione della stessa:

- Colonizzazione batterica e/o fungina della protesi; è la causa principale della perdita intra-protesica e della sostituzione delle protesi⁷⁰.

Diversi studi hanno riportato che la flangia esofagea della protesi è più frequentemente colonizzata dallo *Stafilococco aureo*, tra i batteri, e dalla *Candida albicans*, tra i funghi⁷¹.

Per prevenire questa colonizzazione, che va ad inficiare sulla vita della protesi, riducendola anche a meno di due mesi, possono essere consigliati

farmaci antimicotici topici, come la nistatina o il fluconazolo⁷². Tuttavia, questa strategia potrebbe favorire lo sviluppo di ceppi di lievito resistenti e non modifica in modo significativo la vita della protesi⁷³. Per questo motivo, in questi casi, si consiglia l'uso di protesi particolari con rivestimento in ossido d'argento e/o titanio che prevengono la colonizzazione microbica locale⁷⁴.

Uno studio del 2017 ha analizzato la possibilità di utilizzare un probiotico per prevenire la crescita eccessiva del lievito: la preparazione contiene i batteri vitali *Lactobacillus acidophilus*.

Tuttavia, ad oggi, non sono stati condotti studi controllati per garantire la sicurezza e l'efficacia di questa terapia e, per questo, non esiste alcuna indicazione approvata dalla FDA all'utilizzo di *L. acidophilus* per prevenire la crescita del lievito;⁷⁵

- Aumento della pressione esofagea: è una rara condizione, dovuta ad aumenti ciclici della pressione intraesofagea, sincroni con i cicli respiratori. Queste variazioni ripetute e improvvise della pressione comportano un rapido deterioramento della protesi vocale.
È stato dimostrato che questa condizione è associata maggiormente ai pazienti sottoposti a PTE secondaria in cui non è stata eseguita la miotomia del muscolo cricofaringeo⁷⁶.

Vi sono, inoltre, condizioni che portano a problemi nell'emissione vocale attraverso la protesi; le più frequenti sono:

- Lunghezza eccessiva della protesi: è una condizione che si ha quando le flange della protesi non poggiano rispettivamente sulla parete posteriore della trachea e anteriore dell'esofago; guardando attraverso il tracheostoma, in questo caso, si vedrebbe la flangia tracheale sporgere in avanti insieme ad una parte della diafisi della PV.

Questa problematica è molto frequente nel primo anno dopo l'intervento chirurgico di creazione della fistola tracheo-esofagea e il posizionamento della protesi, a causa della risoluzione dell'edema, ma può essere dovuta anche ad un'eventuale atrofia dei tessuti a seguito, per esempio, di un trattamento radioterapico.

Una protesi troppo lunga si associa a maggiore rischio di perdita periprotetica e a piaghe da decubito sulla parete posteriore dell'esofago, dovute ai ripetuti tentativi di occlusione digitale dello stoma per la fonazione, che spingono la porzione posteriore della protesi contro la parete posteriore dell'esofago, provocando un trauma⁷⁰;

- Protesi troppo corta: in questo caso, si ha un inspessimento delle pareti della fistola che inglobano, parzialmente o totalmente, le flange della protesi, ricoprendole di mucosa e rendendo difficile anche la sostituzione della protesi stessa; l'inspessimento è dovuto, molto frequentemente, ad infezioni o traumi cronici dovuti a un'eccessiva pressione sulla protesi durante la fonazione.

Questa condizione, se non trattata tempestivamente con sostituzione della protesi e terapia delle cause, porta progressivamente alla dislocazione della protesi fino alla sua ingestione, nonché al distacco della parete tracheale da quella esofagea⁷⁷;

- Ipotonia faringo-esofagea: essa è una condizione che comporta la produzione di una voce debole e sussurrata.

Le cause sottostanti non sono ancora state chiarite, ma si ipotizza che l'errore chirurgico di miotomia di entrambi i muscoli cricofaringei possa portare ad un ipotono faringeo.

Questa condizione è diagnosticata con la videofluorografia, che mostra dilatazione del PES con accumulo di bario.

In questi casi è importante ridurre le dimensioni del lume del PES, esercitando una pressione esterna con una fascia elastica per avvolgere il collo o chirurgicamente, utilizzando i muscoli sternocleidomastoidei⁷⁸. Inoltre, si può andare a migliorare la fonazione mediante una protesi fonatoria ad alta resistenza^{79, 44}.

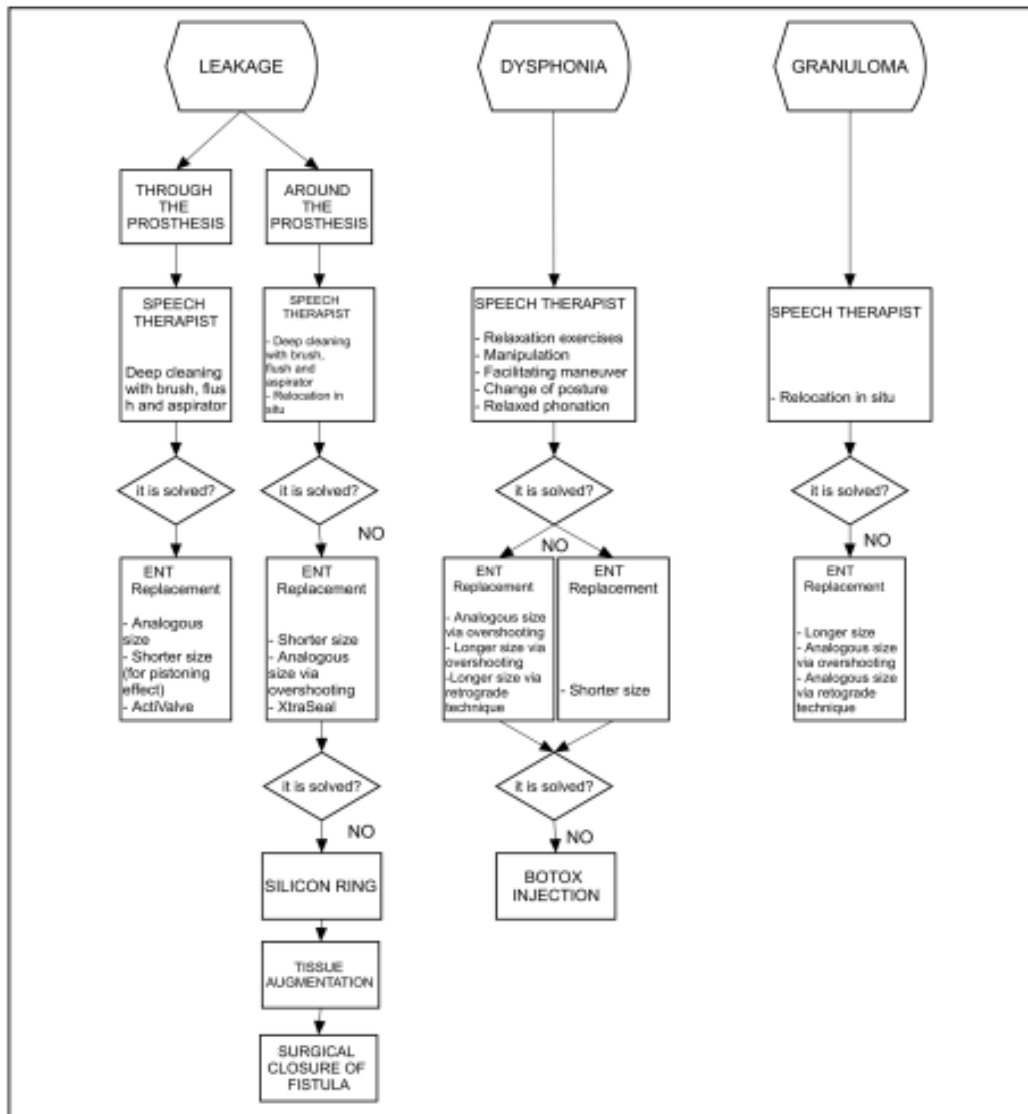


Figura 11: algoritmo sulla gestione delle complicanze

1.3.3 LARINGOFONO

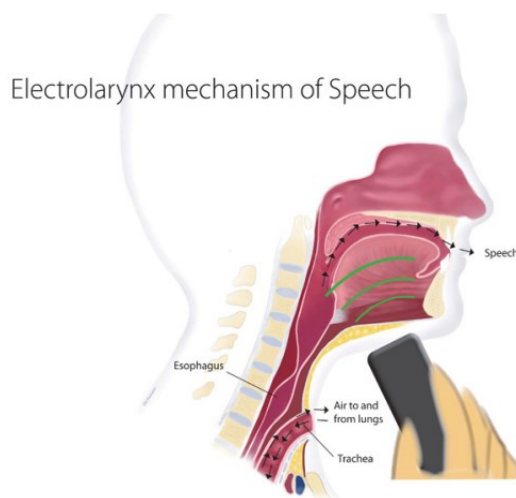


Figura 12

Il laringofono, o elettrolaringe, è uno strumento che emette vibrazioni a frequenza costante, che si trasmettono ai tessuti molli del collo e/o del cavo orale, di modo che si possano produrre fonemi e suoni.

Esistono tre tipi di laringofoni: trans-cervicali esterni, trans-orali esterni e intra-orali; attualmente, quello maggiormente utilizzato è il laringofono trans-cervicale esterno e può essere posizionato sul collo, a livello della neo-faringe, o sotto la mandibola, a livello del pavimento orale, determinando così la vibrazione rispettivamente della mucosa faringea o del cavo orale.⁸⁰

Per la selezione dei pazienti che possono usufruire di questa tecnica, bisogna considerare che un requisito fondamentale per il funzionamento del dispositivo è l'integrità del sistema articolare, che può essere compromessa in caso di laringectomia totale allargata.⁸¹

I vantaggi di questo metodo di fonazione sono senza dubbio l'indipendenza da interventi chirurgici ulteriori e la facilità di utilizzo, rispetto alla voce esofagea, che necessita di una fase di apprendimento che può essere lunga e non priva di difficoltà. Sicuramente, un punto debole è la qualità del suono della voce che appare metallica, priva di tono e per questo, talvolta, il paziente percepisce maggiormente l'handicap vocale; inoltre, bisogna considerare che lo strumento esterno deve essere tenuto in mano per poter essere utilizzato, il che può risultare scomodo.

Alla luce di quanto detto, ad oggi l'elettrolaringe è indicata come opzione di riserva nel caso di pazienti laringectomizzati che non possono utilizzare la protesi fonatoria e che non sono in grado di parlare con la fonazione esofagea.^{20,44}

2. SCOPO DELLO STUDIO

Il presente studio nasce con l'obiettivo primario di comprendere l'influenza dei fattori presenti nella fase preoperatoria sul rischio di fallimento funzionale della protesi fonatoria, considerato come outcome primario. Parallelamente, ci si è prefissati, come obiettivo secondario, l'approfondimento di altri aspetti di rilievo clinico, quali la comparsa di complicanze procedurali, sia immediate che a distanza, il numero di sostituzioni della protesi necessarie nell'arco di un anno e l'impatto complessivo sulla qualità di vita, in particolare in relazione alla capacità di comunicare.

3. MATERIALI E METODI

3.1 DISEGNO DELLO STUDIO

Lo studio che è stato condotto per il presente lavoro di tesi è uno studio osservazionale retrospettivo monocentrico in cui sono stati raccolti dati riguardanti pazienti sottoposti a laringectomia totale di qualsiasi tipo (primaria/salvataggio/funzionale) e posizionamento primario o sequenziale di protesi fonatoria, in follow-up presso la UOC ORL Azienda Ospedale Università di Padova da almeno un anno dal posizionamento della protesi. I dati raccolti sono stati in parte estrapolati dalle cartelle cliniche dei pazienti, in parte ricavati tramite questionari somministrati ai pazienti stessi e in parte dalle visite ambulatoriali eseguite per le sostituzioni delle protesi fonatorie.

3.2 POPOLAZIONE DELLO STUDIO

Per il presente studio di tesi sono stati arruolati 40 pazienti che siano stati sottoposti, durante la loro vita, ad intervento di laringectomia totale, indipendentemente dal motivo e dal centro in cui sono stati operati, e che abbiano anche effettuato la procedura di posizionamento della protesi fonatoria, sia essa contestuale alla LT, sia successiva. I pazienti inclusi dovevano necessariamente essere in follow-up presso il nostro centro da almeno un anno.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti andati incontro a decesso e i pazienti con follow-up inferiore all'anno.

3.3 RACCOLTA DATI

Dalle cartelle cliniche di ciascun paziente sono stati estrapolati dati riguardanti:

- Caratteristiche anagrafiche;
- Caratteristiche dell'intervento di laringectomia totale e della puntura tracheoesofagea;
 - Data della laringectomia totale
 - Indicazione alla laringectomia totale (primaria, di salvataggio dopo chirurgia open, di salvataggio dopo trattamento adiuvante, funzionale, funzionale dopo radioterapia)
 - Data della puntura tracheoesofagea
 - Tipo di PTE (primaria o sequenziale)
 - Mesi trascorsi tra LT e PTE
 - Tipo di comunicazione utilizzata tra LT e PTE sequenziale (non comunicazione, voce esofagea o laringofono)
 - Mesi di follow-up dalla LT e dalla PTE
- Trattamenti adiuvanti eventuali
 - Tipo di trattamento adiuvante (chemioterapia, radioterapia o chemio-radioterapia);
 - Data di fine trattamento adiuvante
 - Mesi di follow-up dalla fine del trattamento adiuvante
- Dettagli chirurgici della laringectomia totale
 - Sede del tumore
 - Istologia del tumore
 - Caratteristiche dello svuotamento linfonodale (monolaterale o bilaterale)
 - Sezione dei capi sternali degli SCM
 - Miotomia cricofaringea
 - Stoma separato dalla cervicotomia
 - Ipofaringectomia e tipo di intervento
- Complicanze chirurgiche precoci della laringectomia totale
 - Fistola faringo-cutanea
 - Complicanze del tracheostoma
- Dettagli di ricostruzione del lembo primario o secondario
- Tipo di protesi tracheo-esofagea iniziale

- Complicanze acute e tardive della PTE
- Condizioni basali del paziente precedenti la PTE
 - Età del paziente alla PTE
 - Genere
 - BMI
 - ECOG
 - Indice di comorbidità di Charlson
 - Altre comorbidità
 - Tabagismo e data di cessazione
 - Consumo di alcool
 - Precedenti trattamenti chirurgici del distretto testa-collo
 - Precedenti trattamenti chemioterapici o radioterapici
 - Percorso ERAS
- Condizioni del paziente post PTE
 - Variazione di peso post-intervento
 - Trattamenti oncologici successivi alla PTE
 - Eventi neurologici
 - Depressione
 - Status oncologico
- Alterazioni anatomico-funzionali long term
 - Stenosi tracheostoma
 - Tracheostoma profondo
 - Stenosi neofaringea
 - Spasmo cricofaringeo
 - Stenosi esofagea
 - Date del trattamento con tossina botulinica
 - Necessità di un caregiver per la gestione della protesi
- Dettagli sulle variazioni delle protesi fonatorie
 - Variazioni della tipologia
 - Variazioni del calibro
 - Variazioni della lunghezza
 - Aggiunta di ExtraFlange
 - Media dei cambi protesi per anno
 - Motivi dei cambi protesi

- Tipi di leakage
- Utilizzo della protesi durante il follow-up
- Questionari
 - SECEL
 - EORTC

3.4 ANALISI STATISTICA

Per il presente studio di tesi tutte le analisi statistiche sono state effettuate tramite software SPSS.

Tutte le variabili continue sono state descritte utilizzando indici di posizione e variabilità (media, mediana, deviazione standard, minimo, massimo, percentili), mentre le variabili categoriche sono state descritte utilizzando frequenze e percentuali (esatte, cumulative).

Le analisi statistiche sono state condotte utilizzando un indice di significatività posto al 5% ($p = 0.05$).

Le analisi di associazione sono state condotte utilizzando il test chi-quadrato, il test esatto di Fisher, il test di Wilcoxon e il test di Mann-Whitney della somma dei ranghi, il test NPar e il Rho di Spearman.

4. RISULTATI

Lo studio ha incluso 40 pazienti, le cui caratteristiche demografiche, cliniche, oncologiche e tissutali più rilevanti in anamnesi sono riportate in *Tabella I*.

Tabella I: Caratteristiche demografiche, cliniche, oncologiche e tissutali pre-PTE

Variabile		Media/distribuzione (n=40)
Caratteristiche Demografiche	Età	67.45 anni (45-83)
	Over 65	25 (62.5%)
	Genere	Maschile: 35 (87.5%) Femminile: 5 (12,5%)

Caratteristiche cliniche	ECOG performance status	Classe 0: 4 (10%) Classe 1: 34 (85%) Classe 2: 2 (5%)
	Patologie polmonari	9 (22,5%)
	Patologie neurologiche	7 (17.5%)
	Patologie psichiatriche	8 (20%)
	GERD	10 (25%)
	Ipovisus	2 (5%)
	Deficit motori/ amputazioni AASS	2 (5%)
	Fumo al momento della LT	12 (30%)
	p/y	36,87 (0-120)
	Alcol al momento della LT	16 (40%)
	UA	2,56 (1-8)
	Utilizzo protesi a 12 mesi dal posizionamento	SI: 35 (87.5%) NO: 5 (12.5%)
Caratteristiche oncologiche	Sede tumore	Laringe: 31 (77.5%) Laringe + faringe: 6 (15%) Tessuti limitrofi extra VADS: 3 (7.5%)
	Istologia tumore	SCC: 38 (95%) NET: 1 (2.5%) Tiroide: 1 (2.5%)
	Percorso ERAS	5 (12.5%)

Caratteristiche tissutali	Precedente chirurgia	Chirurgia OPEN su asse faringo-laringeo: 16 (40%) Chirurgia tiroidea: 2 (5%)
	Condizioni tissutali collo	Vessel depleted neck: 15 (37.5%) Frozen neck: 13 (32.5%) Vessel depleted + frozen neck: 11 (27.5%)

LT: laringectomia totale, GERD: malattia da reflusso gastroesofageo, p/y: pacchetti annui, UA: unità alcoliche, AASS: arti superiori.

La maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (87,5%), aveva un ECOG ≤ 1 (95%) e utilizzava la protesi a 12 mesi dal posizionamento (87,5%); inoltre, il tumore più frequentemente riscontrato era il carcinoma squamocellulare (95%) e la sede predominante era la laringe (77,5%).

La laringectomia primaria è stata eseguita nel 77,5% dei casi, rispetto al 22,5% che ha effettuato un intervento di salvataggio o funzionale. Le caratteristiche operatorie sono riassunte nella *Tabella II*.

Tabella II: dettagli dell'intervento di LT

Distribuzione dettagli intervento LT (N=40)
ND: 39 (97,5%) • ND monolaterale: 13 (32,5%) • ND bilaterale: 26 (65%)
Sezione dei capi sternali SCM: 13 (32,5%)
Miotomia cricofaringea: 18 (45%)
Stoma separato dalla cervicotomia: 4 (10%)
Ipofaringectomia: 9 (22,5%) • Parziale: 7 (17,5%) • Circonferenziale: 2 (5%)
Ricostruzione primaria con lembo: 9 (22,5%) • Libero: 5 (12,5%) • Peduncolato: 4 (10%)

Ricostruzione secondaria con lembo per complicanze: 5 (12,5%) • Libero: 0 • Peduncolato: 5 (15,2%)
Insetting lembo: • Inlay: 5 (12,5%) • Onlay: 5 (12,5%)
Altri difetti anatomici vocal tract: • Glossectomia sub-totale: 1 (2,5%) • Glossectomia totale: 1 (2,5%)

LT: laringectomia totale, ND: svuotamento linfonodale, SCM: muscoli sternocleidomastoidei

La maggior parte dei pazienti ha effettuato l'intervento primario per il posizionamento della protesi fonatoria (77,5%) e in 9 casi (22,5%) l'intervento di PTE era sequenziale. Delle protesi impiantate, quasi la totalità era una Provox (97,5%) e solo in 1 caso è stata inserita una Bloom-Singer. La mediana delle lunghezze delle protesi inserite era 10 mm (range 6-12.5 mm) e i calibri prevalentemente utilizzati erano compresi tra 20 e 22.5.

Inoltre, solo in 13 casi (32,5%) erano stati effettuati trattamenti di CT, RT o CRT prima della PTE.

Tabella III: distribuzione delle lunghezze e calibri delle protesi inserite

Distribuzione (N=40)
Lunghezza (mm)
• 6: 1 (2,6%) • 8: 14 (35,9%) • 10: 22 (56,4%) • 12,5: 2 (5,1%)

Calibro
• 20: 7 (17,9%)
• 22,5: 32 (82,1%)

Per il presente studio di tesi, sono state analizzate anche le caratteristiche postoperatorie (dopo PTE) di ciascun paziente e le complicanze sopraggiunte, sia legate alla fistola tracheo-esofagea e all'intervento chirurgico, sia legate alla PTE, rispettivamente riportate nella *Tabella IV* e nella *Tabella V*.

Tabella IV: distribuzione delle caratteristiche post PTE

Variabili	Distribuzione (N=40)
Variazione di peso	Aumentato: 9 (23,1%) Diminuito: 22 (56,4%) Invariato: 8 (20,5%)
Trattamento adiuvante	Totale: 23 (57,5%) RT: 19 (47,5%) CRT: 4 (10%)
Altre RT limitrofe (head and neck, torace superiore)	5 (12,5%)
Immunoterapia	5 (12,5%)
Inibitori tirosinchinasici (Lenvatinib)	1 (2,5%)
Malattia attiva sul polmone	4 (10%)
Status oncologico	NED: 36 (90%) AWD: 4 (10%)

Tabella V: distribuzione complicanze

Variabili		Distribuzione (N=40)
Complicanze chirurgiche LT acute (entro 1 mese)	Fistola faringocutanea	4 (10%)
	Complicanze tracheostoma	3 (7,5%)
	Altre complicanze chirurgiche	9 (22,5%)
	Maggiori	2 (5%)

Complicanze acute PTE	Minori	0 (0%)
Complicanze tardive PTE	Dirette	• Dilatazione fistola: 26 (65%) • Granulazione perivalvolare: 6 (15%) • Eccessiva lunghezza protesi: 4 (10%)
	Indirette	Ab ingestis: 1 (2,5%)
Alterazioni anatomofunzionali long term	Stenosi tracheostoma	2 (5%)
	Tracheostoma profondo	1 (2,5%)
	Stenosi neofaringea	1 (2,5%)
	Spasmo cricofaringeo	5 (12,5%)
	Stenosi esofagea	2 (5%)

Come si evince dalla *Tabella V* riportata sopra, il 40% dei pazienti ha sviluppato complicanze legate all'intervento chirurgico di LT e il 30% ha sviluppato complicanze acute e/o tardive della PTE. Le alterazioni anatomo-funzionali long-term si sono verificate nel 27,5% dei casi e hanno richiesto terapia con tossina botulinica nel 10% dei casi (4 pazienti). Solo 2 pazienti (5%) avevano necessità di un caregiver per la gestione della PTE.

Per l'analisi statistica, sono state confrontate le variabili sopra descritte con i dati relativi all'utilizzo della protesi a 12 mesi dal posizionamento, ai cambi totali della protesi, alla media dei cambi annui e al numero di cambi effettuato il primo anno.

Le significatività più rilevanti sono riportate nella *Tabella VI*:

Tabella VI: associazioni statisticamente significative (N=40)

Variabile		No utilizzo	Utilizzo a 12 mesi	p-value
Sede tumore	Laringe	2 (40%)	29 (82,9%)	0,010
	Laringe+faringe	3 (60%)	3 (8,6%)	
	Extra VADS	0 (0%)	3 (100%)	

Frozen neck	No	1 (20%)	26 (74,3%)	0,031
	Si	4 (80%)	9 (25,7%)	
Frozen + Vessel depleted neck	No	1 (20%)	28 (80%)	0,015
	Si	4 (80%)	7 (20%)	
Tipo ipofaringectomia	No	3 (60%)	28 (80%)	<0,001
	Parziale	0 (0%)	7 (20%)	
	Circonferenziale	2 (40%)	0 (0%)	
Altri difetti anatomici vocal tract	No	3 (60%)	35 (100%)	0,001
	Glossectomia subtotale	1 (20%)	0 (0%)	
	Glossectomia totale	1 (20%)	0 (0%)	

Sono state evidenziate associazioni statisticamente significative tra la sede del tumore e l'utilizzo della protesi a 12 mesi ($p=0,01$): infatti, il 60% dei pazienti con un tumore di faringe e laringe ha dismesso la protesi entro un anno dal posizionamento, contro l'82,9% dei pazienti con tumore alla sola laringe che, invece, ha mantenuto la protesi; inoltre, tutti i pazienti con tumori extra VADS utilizzavano la protesi ad un anno dal posizionamento.

Allo stesso modo, anche la presenza di frozen neck, da solo o in combinazione a vessel depleted neck, la necessità di ipofaringectomia (parziale o circonferenziale) e la glossectomia (subtotale o totale) sono risultati fattori predittivi negativi per l'utilizzo della protesi ad 1 anno dal posizionamento.

Attraverso il test di Mann-Whitney, è stata riscontrata un'associazione statisticamente significativa tra BMI prechirurgico e utilizzo della protesi a 12 mesi dall'intervento: nello specifico, è stato evidenziato che i pazienti che non utilizzavano la protesi ad un anno avevano un BMI medio più basso (21,15) rispetto al gruppo degli utilizzatori (25,77). La distribuzione del dato è rappresentata in modo efficace dal grafico box plot in *Figura 13*, che evidenzia una maggiore variabilità di BMI nel gruppo degli utilizzatori a 12 mesi dall'intervento (minimo 17,8 e massimo 43,3 rispetto al minimo 18,29 e massimo 22,6 dei pazienti utilizzatori della protesi).

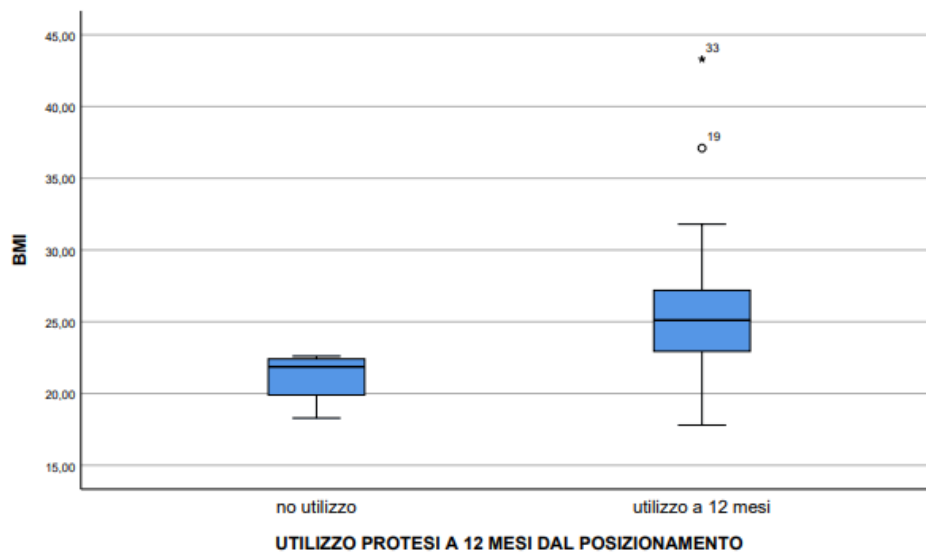


Figura 13

Nell'analisi statistica è stata presa in considerazione la variabile cambi annui della protesi, le cui caratteristiche sono descritte nella *Tabella VII*.

Tabella VII: caratteristiche della variabile cambi protesi annui

Variabile	Media/distribuzione (N=40)
Cambi totali	8,63 (1-27)
N° cambi nel primo anno	1,08 (0-6)
Cambi/anno	2,24 (1-6)

Il 70% dei pazienti ha effettuato meno di 1 cambio nel primo anno dal posizionamento della protesi, mentre il 60% ha effettuato meno di 2 cambi protesici all'anno contro il 40% che ha effettuato più di 2 cambi.

Questi dati sono stati messi in associazione con le variabili anamnestiche, dell'intervento e delle complicanze descritte in precedenza attraverso l'uso del test non parametrico Rho di Spearman; quest'analisi ha evidenziato associazioni statisticamente significative tra:

- media dei cambi annui e i cambi totali ($p < 0,001$) in direzione positiva; ciò sta a significare che all'aumentare dei cambi annui, aumenta il numero di cambi totali;

- peso abituale (almeno 6 mesi prima dell'intervento) e BMI con il peso post-intervento di inserimento protesi ($p < 0,001$ in entrambi i casi) con direzione positiva;
- indice di comorbidità di Charlson e numero di cambi nel primo anno con direzione positiva ($p = 0,042$); ciò significa che all'aumentare delle comorbidità, aumenta il numero di cambi della protesi nel primo anno;
- unità alcoliche assunte con media dei cambi annui e cambi totali con direzione negativa ($p = 0,039$ e $p = 0,002$); questi dati rappresentano una relazione inversa tra le variabili per cui all'aumentare del consumo alcolico, diminuiscono i cambi totali e annui della protesi.

Per il presente studio, sono stati utilizzati i questionari SECEL - versione italiana per la valutazione soggettiva della comunicazione e EORTC QLQ H&N35 - versione italiana per la valutazione della qualità di vita dei pazienti con protesi vocale.

Su un totale di 22 pazienti che hanno compilato i questionari, 2 sono di sesso femminile e 20 di sesso maschile; inoltre, quasi tutti (20 su 22) utilizzano la protesi fonatoria e i 2 pazienti che non la utilizzano sono divisi omogeneamente tra i due sessi (1 maschio e 1 femmina).

La *Tabella VIII* riporta i punteggi medi relativi ad entrambi i questionari.

Tabella VIII

Questionario		Media (N=22)
SECEL	Totale	48,64 (18-83)
	Generale	9,6 (4-14)
	Ambientale	23,4 (3-38)
	Attitudinale	15,55 (0-44)
EORTC QLQ H&N35		52,55 (36-71)

Dalle risposte riportate nel questionario SECEL è emerso che la maggior parte dei pazienti ha difficoltà nella comunicazione con protesi in ambienti rumorosi e affollati, al telefono, in grandi e piccoli gruppi di persone, in auto, autobus o altro mezzo di trasporto, con punteggio variabile tra 2 e 3; in aggiunta, quasi la metà dei pazienti ha necessità di ripetere parole o frasi per essere compreso e ha difficoltà a

richiamare l'attenzione delle persone che lo circondano; infine, circa la metà dei pazienti ha riportato di essersi sentito frustrato, strano, diverso e/o emarginato e in 4 casi depresso.

I risultati dell'EORTC QLQ H&N35 relativi alla difficoltà di comunicazione in luoghi affollati ed attraverso il telefono sono sovrapponibili, come distribuzione, al questionario precedente. In aggiunta, dal secondo questionario emerge che più della metà dei pazienti ha avuto tosse e perdita del senso dell'odorato e che meno della metà ha avuto difficoltà ad aprire la bocca, alterazione del senso del gusto, difficoltà alla deglutizione di liquidi e solidi, diminuzione dell'apprezzamento del pasto, oltre che difficoltà a livello sociale, sia per quel che riguarda la consumazione di pasti insieme ad altre persone, sia per quel che riguarda la comunicazione e relazione con amici e persone estranee. Infine, nell'EORTC è emerso che 5 pazienti provano fastidio e insofferenza verso il proprio aspetto fisico.

Tutte le altre associazioni tra variabili non sono statisticamente significative.

5. DISCUSSIONE

Il presente studio ha analizzato un campione di 40 pazienti sottoposti a laringectomia totale (LT) con posizionamento di protesi fonatoria tracheoesofagea (PTE), approfondendo le caratteristiche demografiche, cliniche, oncologiche, tissutali e gli esiti postoperatori, al fine di evidenziare i fattori predittivi di fallimento protesico e le correlazioni con l'utilizzo continuativo della PTE e con la necessità di cambi frequenti della stessa.

Dal punto di vista demografico e clinico, la maggior parte dei pazienti era di sesso maschile (87,5%) e con un buon status funzionale, rappresentato prevalentemente da ECOG 0-1 (95%). L'età media era 67,5 anni, con circa il 62,5% sopra i 65 anni. Queste caratteristiche, seppur appartenenti ad una limitata popolazione oggetto di studio, sono in linea con la popolazione tipica sottoposta a LT per carcinoma del distretto testa-collo, confermando la rappresentatività del campione^{82,83}.

Un primo dato rilevante emerso dall'analisi è l'elevata percentuale di pazienti che utilizzavano ancora la protesi a 12 mesi dall'intervento (87,5%), dato in linea con quanto riportato in letteratura per pazienti selezionati e seguiti in centri ad alta

specializzazione, confermando che questo metodo riabilitativo rappresenta l'attuale standard of care^{84,85}.

Tuttavia, un'analisi più approfondita delle variabili associate al mancato utilizzo della protesi ha evidenziato alcuni fattori predittivi negativi significativi: in particolare, la sede del tumore ha mostrato una correlazione statisticamente significativa con l'abbandono della protesi ($p=0,01$); infatti, i pazienti affetti da neoplasie faringo-laringee hanno presentato un tasso di abbandono significativamente più alto rispetto a quelli con tumore confinato alla laringe o con tumori extra VADS. Questo dato suggerisce che l'estensione della malattia e la necessità di interventi chirurgici più demolitivi (in particolare ipofaringectomia e glossectomia) influiscano negativamente sulla gestione post-operatoria e sulla funzionalità della protesi, come confermato anche dalla distribuzione di dati descritta nella *Tabella VI*⁸⁶.

Un ulteriore elemento predittivo negativo riscontrato è rappresentato dalla presenza di frozen neck, da solo o insieme a vessel depleted neck, associato ad un maggior abbandono della protesi ad un anno dal posizionamento: l'80% dei pazienti con frozen neck o frozen + vessel depleted neck non utilizzavano la protesi dopo 12 mesi dall'intervento; di contro, però, è stata valutata anche l'associazione tra queste due condizioni e il numero di cambi protesi nel primo anno di utilizzo, rilevando, invece, che solo l'8,3% di pazienti che ha effettuato più di un cambio protesi, ha il frozen neck o frozen + vessel depleted neck, con una significatività al test del chi quadrato di Pearson dello 0,033, ma significatività borderline ($p=0.063$) al test esatto di Fisher. Confrontando i dati ottenuti con la letteratura, quest'ultima ipotesi viene confutata: infatti, studi chirurgici riportano che il frozen neck è associato a fibrosi e alterazioni microvascolari che compromettono la perfusione e la capacità rigenerativa del tessuto cervicale, influenzando negativamente il successo delle procedure riabilitative come la PTE; inoltre, la presenza di vessel depleted neck è considerata un importante fattore di rischio per complicanze postoperatorie e minore durata della protesi, a causa dell'insufficiente apporto vascolare e alterazioni tissutali croniche.

Tali condizioni, tipicamente conseguenti a trattamenti radioterapici o a interventi chirurgici estesi, rendono indispensabile un'attenta selezione del paziente e una gestione multidisciplinare personalizzata per ottimizzare l'outcome della protesi fonatoria. La frequente necessità di cambi nella combinazione vessel depleted + frozen neck può, quindi, rappresentare un indicatore di cautela e di pianificazione

terapeutica specifica. Allo stesso modo, un dato riscontrato in analisi che definisce il trattamento adiuvante con chemio-radioterapia come fattore predittivo di maggiore utilizzo della protesi sul lungo termine è confutata da studi scientifici precedenti^{52,53,87-90}.

Interessante è l'associazione osservata tra l'Indice di Massa Corporea (BMI) e l'utilizzo della protesi a 12 mesi: i pazienti che hanno abbandonato l'uso della protesi avevano un BMI medio significativamente più basso (21,15) rispetto agli utilizzatori (25,77). Questo risultato potrebbe suggerire che condizioni nutrizionali più favorevoli facilitino la gestione e l'adattamento alla protesi, mentre un BMI più basso potrebbe indicare deperimento o condizioni generali compromesse che limitano l'adozione della PTE; questa ipotesi è coerente con i dati dello studio condotto da Barry et al. nel 2017 che evidenziano come un BMI basso sia associato a condizioni più fragili e, conseguentemente, confermano che un BMI più alto potrebbe facilitare la gestione postoperatoria⁹¹.

Dal punto di vista delle complicanze post-operatorie, il 40% dei pazienti ha sviluppato complicanze legate all'intervento chirurgico di LT, mentre il 30% ha sviluppato complicanze legate alla PTE, sia dirette che indirette: le complicanze dirette più frequenti sono state la dilatazione della fistola (65%) e la formazione di granulazioni perivalvolari (15%), che, come conferma la letteratura a noi disponibile, sono entrambe responsabili di un aumentato numero di cambi protesici e, in alcuni casi, dell'abbandono dell'ausilio fonatorio^{44,92-94}.

Inoltre, coerentemente con la letteratura scientifica, nel 27,5% dei casi si sono verificate alterazioni anatomo-funzionali a lungo termine, tra cui stenosi del tracheostoma, spasmo cricofaringeo e stenosi esofagea, richiedendo trattamenti specifici come la tossina botulinica (nel 10% dei pazienti). Tali condizioni influenzano negativamente non solo l'uso della protesi, ma anche la qualità della vita del paziente^{44,95}.

L'analisi dei cambi protesici ha mostrato una moderata variabilità nell'uso, con il 70% dei pazienti che ha effettuato meno di un cambio nel primo anno e il 60% che ha mantenuto meno di due cambi annui.

L'associazione positiva tra numero medio di cambi annui e cambi totali ($p < 0,001$) è attesa ed evidenzia la coerenza dei dati.

Dallo studio è emersa la correlazione positiva tra indice di comorbidità di Charlson e numero di cambi nel primo anno, che suggerisce come un maggior burden di

comorbidità possa portare a una maggiore necessità di gestione e sostituzione della protesi; questi dati sono confermati dagli studi di Apert et al. del 2022 e di Bianco et al. del 2024, in cui si evidenzia come le condizioni cliniche generali e comorbidità influenzino negativamente la stabilità e la durata della protesi fonatoria, aumentando la necessità di sostituzioni ^{96,97}.

Inoltre, il consumo di alcol, misurato in unità alcoliche, è risultato inversamente correlato con i cambi della protesi. Al momento, non sono presenti studi pubblicati in letteratura che valutino nello specifico il legame tra il consumo di alcol e la frequenza di sostituzione della protesi vocale dopo laringectomia totale.

Sebbene i danni tessutali causati dall'abuso di alcol siano ben documentati e associati a complicanze chirurgiche e ridotta capacità rigenerativa⁹⁸, i risultati di questo studio potrebbero suggerire un possibile effetto diretto o indiretto del consumo alcolico sulla durata e gestione della protesi vocale; più probabilmente, potrebbe riflettere una scarsa aderenza al follow-up nei pazienti con consumo abituale di alcol, piuttosto che una reale minore necessità di cambi protesici: tali pazienti potrebbero, infatti, non segnalare tempestivamente i disagi legati alla protesi o ritardare gli accessi ambulatoriali, influenzando il dato numerico. Questi dati, quindi, devono essere interpretati con cautela ed eventualmente rivalutati su una popolazione campionaria più ampia.

Per la valutazione qualitativa della vita dei pazienti dopo la puntura tracheoesofagea e della comunicazione con protesi fonatoria sono stati utilizzati due questionari:

- SECEL, versione italiana, che comprende 35 domande suddivise in 3 sottoscale (generale, ambientale e attitudinale). Per ciascuno dei 34 item è assegnato un punteggio che va da 0 a 3 punti (0: mai, 1: a volte, 2: spesso, 3: sempre), mentre nell'ultimo item si chiede al paziente se parla allo stesso modo, di più o di meno rispetto alla situazione preintervento di PTE. Si ottiene, così, un punteggio totale con un intervallo di 0–102 punti;
- EORTC QLQ H&N35, versione italiana, che si compone di 34 domande, alla cui risposta viene assegnato un punteggio variabile tra 1 e 4 punti (1: per niente, 2: un po' 3: parecchio, 4: moltissimo) per le prime 29 domande e 1 o 2 punti (1: no, 2: sì) per le ultime 5 domande; la somma dei punteggi delle risposte è compresa entro un intervallo

variabile tra 34 e 126 punti e un risultato elevato indica una sintomatologia più accentuata.

Su un totale di 22 pazienti che hanno compilato i questionari, solo 2 erano di genere femminile, per cui non è possibile ricavare delle differenze statisticamente significative tra i due sessi.

Considerando il primo questionario, un punteggio superiore a 60 indica una maggiore difficoltà nell'adattarsi al nuovo metodo di comunicazione e suggerisce la necessità di un'ulteriore riabilitazione; nel presente studio, solo il 36,4% dei pazienti in analisi (8 su 22) ha un SECEL totale >60, con una media dei punteggi di 48,64. Inoltre, è emerso che 15 pazienti hanno riferito di parlare di meno nonostante la protesi vocale, probabilmente a causa di ulteriori problematiche legate alla protesi o a causa dell'impatto psicologico che quest'ultima ha sull'aspetto del paziente; di contro, 3 pazienti non hanno notato variazioni nella comunicazione e 4 riferiscono di parlare di più.

Per l'EORTC QLQ H&N35, si ritiene che i pazienti che superano il 75° percentile abbiano una scarsa qualità di vita e in questo studio nessuno dei pazienti ha raggiunto o superato tale valore, con un punteggio massimo rilevato di 71 e una media di 52,55.

La valutazione tramite questionari, quindi, ha evidenziato che la riabilitazione con protesi fonatoria migliorava la qualità di vita comunicativa dei pazienti, con vantaggi particolarmente evidenti nei rapporti sociali e nei livelli di soddisfazione personale.

Nonostante i risultati complessivamente positivi, sono state però evidenziate alcune difficoltà residue, legate soprattutto alla gestione della protesi e alla comunicazione in contesti rumorosi e/o al telefono, dato che conferma ciò che emerso dallo studio di Villanueva et al. del 2022⁹⁹.

Inoltre, l'analisi dettagliata dell'impatto della protesi sulla vita dei pazienti, soprattutto considerando i dati relativi al SECEL generale, mostra che il successo della riabilitazione non dipende solo dalla tecnica chirurgica, ma anche dal supporto della rete sociale e familiare, ed è influenzato dalla motivazione e dall'adattamento del paziente stesso alla nuova condizione.

Uno dei principali punti di forza del presente studio è l'approccio multidimensionale che è stato adottato, che integra ampiamente dati clinici, oncologici e riabilitativi con particolare attenzione alle complicanze legate alla protesi fonatoria e al loro impatto sulla qualità di vita dei pazienti.

La valutazione dei fattori predittivi di successo o fallimento della protesi fonatoria, come la sede e l'estensione del tumore, il BMI, la presenza di frozen neck o vessel depleted neck può perfezionare la selezione iniziale dei pazienti all'inserimento protesico, in modo da massimizzare l'utilizzo della protesi vocale e avere un concreto miglioramento della qualità di vita.

L'attenzione dedicata alle complicanze acute e tardive è un altro valore aggiunto, perché permette di orientare la gestione clinica e chirurgica futura verso strategie preventive e terapeutiche mirate.

Infine, il ricorso a un ampio apparato bibliografico aggiornato e multidisciplinare, che spazia dalle evidenze oncologiche a quelle riabilitative e chirurgiche, conferma l'accuratezza della ricerca e la validità delle conclusioni raggiunte

Tra i limiti principali dello studio vi è il numero ridotto del campione analizzato (N=40), che, seppur sufficiente per evidenziare tendenze e correlazioni, influisce negativamente sulla potenza statistica dell'analisi.

Un altro limite riguarda la natura osservazionale e retrospettiva dello studio, che può introdurre bias, ma anche la frammentazione dei dati dovuta al diverso setting di gestione del paziente, che in alcuni casi avviene totalmente presso la UOC ORL dell'Azienda Ospedale Università di Padova, in altri casi avviene in altri centri veneti.

Un altro fattore interessante da approfondire riguarda la valutazione di caratteristiche comportamentali, come il consumo di alcol o l'aderenza ai piani riabilitativi, che potrebbero essere integrati per sviluppare modelli predittivi personalizzati di successo protesico.

Infine, l'innovazione tecnologica nella progettazione delle protesi (ad esempio dispositivi con minor incidenza di granulazioni o adattamento dinamico alla fistola) e l'impiego di tecniche chirurgiche avanzate per gestire complicanze potrebbero migliorare significativamente gli outcomes dei pazienti.

Questo lavoro di tesi pone una base interessante da approfondire in futuro attraverso studi con una popolazione campionaria maggiore, multicentrici e prospettici che rendano statisticamente forti le correlazioni riscontrate.

Inoltre, un'analisi multivariata permetterebbe di verificare il ruolo di alcuni fattori nell'influenzare in maniera indipendente il successo della protesi fonatoria.

In conclusione, il presente studio di tesi offre un quadro della complessità legata alla riabilitazione vocale con protesi fonatoria post-laringectomia totale.

La definizione di fattori predittivi di fallimento, l'approfondimento delle complicanze e la loro gestione rappresentano un contributo prezioso per migliorare la qualità di vita dei pazienti.

Nonostante alcune limitazioni metodologiche e campionarie, il lavoro evidenzia chiaramente l'importanza di un approccio multidisciplinare e personalizzato nel trattamento di questa popolazione clinica complessa.

Le prospettive future suggeriscono la necessità di studi più ampi e standardizzati, con un'attenzione crescente agli aspetti comportamentali e tecnologici, che potranno aprire nuove strade per una più efficace riabilitazione fonatoria e il miglioramento della capacità comunicativa e sociale dei pazienti laringectomizzati.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Standring S, ed. *Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Forty-first edition. Elsevier Limited; 2016.
2. Benner A, Sharma P, Sharma S. Anatomy, Head and Neck: Cervical, Respiratory, Larynx, and Cricothyroid. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing; 2025. Accessed July 28, 2025. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538307/>
3. Lucioni M. *Practical Guide to Neck Dissection*. Springer London NetLibrary, Inc. [distributor]
4. Anastasi G. *Trattato di anatomia umana sistematica e funzionale*. 5. ed., rist. riv. e corr. Edi-Ermes; 2020.
5. Omori K. [Anatomy of the larynx]. *Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho*. 2009;112(2):86-89. doi:10.3950/jibiinkoka.112.86
6. Urfy MZ, Suarez JL. Chapter 17 - Breathing and the nervous system. In: Biller J, Ferro JM, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 119. Neurologic Aspects of Systemic Disease Part I. Elsevier; 2014:241-250. doi:10.1016/B978-0-7020-4086-3.00017-5
7. Dodds WJ, Stewart ET, Logemann JA. Physiology and radiology of the normal oral and pharyngeal phases of swallowing. *AJR Am J Roentgenol*. 1990;154(5):953-963. doi:10.2214/ajr.154.5.2108569
8. Matsuo K, Palmer JB. Anatomy and physiology of feeding and swallowing: normal and abnormal. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2008;19(4):691-707, vii. doi:10.1016/j.pmr.2008.06.001
9. Phonation - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed July 28, 2025. <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/phonation>
10. Chotipanich A. Total Laryngectomy: A Review of Surgical Techniques. *Cureus*. 13(9):e18181. doi:10.7759/cureus.18181

11. Igissin N, Zatonskikh V, Telmanova Z, Tulebaev R, Moore M. Laryngeal Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention: A Narrative Review. *Iran J Public Health*. 2023;52(11):2248-2259. doi:10.18502/ijph.v52i11.14025
12. Markou K, Christoforidou A, Karasmanis I, et al. Laryngeal cancer: epidemiological data from Northern Greece and review of the literature. *Hippokratia*. 2013;17(4):313-318.
13. Hoffmann TK. Total Laryngectomy—Still Cutting-Edge? *Cancers*. 2021;13(6):1405. doi:10.3390/cancers13061405
14. Lucioni M, Lionello M, Guida F, et al. The thyro-cricoarytenoid space (TCAS): clinical and prognostic implications in laryngeal cancer. *ACTA Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40(2):106-112. doi:10.14639/0392-100X-N0373
15. Stephens M, Montgomery J, Urquhart CS. Management of elective laryngectomy. *BJA Educ*. 2017;17(9):306-311. doi:10.1093/bjaed/mkx014
16. Silverman DA, Puram SV, Rocco JW, Old MO, Kang SY. Salvage laryngectomy following organ-preservation therapy – An evidence-based review. *Oral Oncol*. 2019;88:137-144. doi:10.1016/j.oraloncology.2018.11.022
17. Shoushtari ST, Gal J, Chamorey E, et al. Salvage vs. Primary Total Laryngectomy in Patients with Locally Advanced Laryngeal or Hypopharyngeal Carcinoma: Oncologic Outcomes and Their Predictive Factors. *J Clin Med*. 2023;12(4):1305. doi:10.3390/jcm12041305
18. Radioterapia per i Tumori del Distretto Testa-Collo. Tumori del distretto testa e collo. Accessed August 3, 2025. <https://www.tumoritestaecollo.it/terapia/radioterapia/>
19. La radioterapia per il tumore della laringe - Aimac - Associazione Italiana Malati di Cancro. Accessed August 3, 2025. <https://www.aimac.it/libretti-tumore/tumore-laringe/radioterapia-tumore-laringe>
20. Brook I. *The laryngectomy guide*. publisher not identified; 2013.
21. Leone CA, Capasso P, Topazio D, Russo G. Supracricoid laryngectomy for recurrent laryngeal cancer after chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2016;36(6):439-449. doi:10.14639/0392-100X-1063

22. Bertolin A, Lionello M, Zanotti C, et al. Oncological and Functional Outcomes of Primary and Salvage Total Laryngectomy. *The Laryngoscope*. 2021;131(2):E569-E575. doi:10.1002/lary.28955
23. Laccourreye O, Garcia D, Mudry A. Total laryngectomy for laryngeal cancer 150 years after its first description: A boon more than a calamity: A STROBE analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2023;140(1):25-29. doi:10.1016/j.anorl.2022.09.001
24. CEACHIR O, HAINAROSIE R, ZAINEA V. Total Laryngectomy – Past, Present, Future. *Mædica*. 2014;9(2):210-216.
25. Clark JH, Feng AL, Morton K, Agrawal N, Richmon JD. Neck Incision Planning for Total Laryngectomy with Pharyngectomy. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2016;154(4):650-656. doi:10.1177/0194599815621911
26. Hui Y, Wei WI, Yuen PW, Lam LK, Ho WK. Primary closure of pharyngeal remnant after total laryngectomy and partial pharyngectomy: how much residual mucosa is sufficient? *The Laryngoscope*. 1996;106(4):490-494. doi:10.1097/00005537-199604000-00018
27. Dedivitis RA, Aires FT, Pfuetszenreiter EG, Castro M a. F, Guimarães AV. Stapler suture of the pharynx after total laryngectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. 2014;34(2):94-98.
28. Galli J, Salvati A, Di Cintio G, et al. Stapler Use in Salvage Total Laryngectomy: A Useful Tool? *The Laryngoscope*. 2021;131(2):E473-E478. doi:10.1002/lary.28737
29. Mayo-Yáñez M, Klein-Rodríguez A, López-Eiroa A, Cabo-Varela I, Rivera-Rivera R, Parente-Arias P. Evidence-Based Recommendations in Primary Tracheoesophageal Puncture for Voice Prosthesis Rehabilitation. *Healthcare*. 2024;12(6):652. doi:10.3390/healthcare12060652
30. Selective Myotomy for Voice Restoration After Total Laryngectomy | JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery | JAMA Network. Accessed August 13, 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/609470>

31. Singer MI, Blom ED, Hamaker RC. Pharyngeal plexus neurectomy for alaryngeal speech rehabilitation. *The Laryngoscope*. 1986;96(1):50-54. doi:10.1288/00005537-198601000-00008
32. Paleri V, Wight R g., Owen S, Hurren A, Stafford F w. Defining the stenotic post-laryngectomy tracheostoma and its impact on the quality of life in laryngectomees: development and validation of a stoma function questionnaire. *Clin Otolaryngol*. 2006;31(5):418-424. doi:10.1111/j.1749-4486.2006.01287.x
33. van der Houwen E b., van Kalker T a., Post W j., Hilgers F j. m., van der Laan B f. a. m., Verkerke G j. Does the patch fit the stoma? A study on peristoma geometry and patch use in laryngectomised patients. *Clin Otolaryngol*. 2011;36(3):235-241. doi:10.1111/j.1749-4486.2011.02307.x
34. Santoro GP, Luparello P, Lazio MS, Comini LV, Martelli F, Cannavici A. Myotomy of sternocleidomastoid muscle as a secondary procedure in laryngectomized patients. *Head Neck*. 2019;41(10):3743-3746. doi:10.1002/hed.25852
35. Arain AA, Ikram M, Akhtar S, Rajput MSA, Adeel M, Choudhary MM. Frequency and predisposing factors of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Egypt J Ear Nose Throat Allied Sci*. 2013;14(2):103-106. doi:10.1016/j.ejenta.2013.05.003
36. Galli J, Valenza V, Parrilla C, et al. Pharyngocutaneous fistula onset after total laryngectomy: scintigraphic analysis. *Acta Otorhinolaryngol Ital Organo Uff Della Soc Ital Otorinolaringol E Chir Cerv-facc*. 2009;29(5):242-244.
37. De Virgilio A, Greco A, Gallo A, Martellucci S, Conte M, de Vincentiis M. Tracheostomal stenosis clinical risk factors in patients who have undergone total laryngectomy and adjuvant radiotherapy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(12):3187-3189. doi:10.1007/s00405-013-2695-6
38. Wax MK, Touma BJ, Ramadan HH. Tracheostomal Stenosis after Laryngectomy: Incidence and Predisposing Factors. *Otolaryngol Neck Surg*. 1995;113(3):242-247. doi:10.1016/S0194-5998(95)70112-5
39. Suzuki M, Tsunoda A, Shirakura S, Sumi T, Nishijima W, Kishimoto S. A novel permanent tracheostomy technique for prevention of stomal stenosis (triangular tracheostomy). *Auris Nasus Larynx*. 2010;37(4):465-468. doi:10.1016/j.anl.2009.11.007

40. Wax MK, Touma BJ, Ramadan HH. Tracheostomal Stenosis after Laryngectomy: Incidence and Predisposing Factors. *Otolaryngol Neck Surg.* 1995;113(3):242-247. doi:10.1016/S0194-5998(95)70112-5
41. Isshiki N, Tanabe M. A simple technique to prevent stenosis of the tracheostoma after total laryngectomy. *J Laryngol Otol.* 1980;94(6):637-642. doi:10.1017/S0022215100089349
42. Leong SC, Kartha SS, Kathan C, Sharp J, Mortimore S. Outcomes following total laryngectomy for squamous cell carcinoma: one centre experience. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2012;129(6):302-307. doi:10.1016/j.anorl.2011.10.012
43. De Souza C. *Head and Neck Surgery*. Jaypee Brothers and McGraw-Hill; 2009. Accessed August 5, 2025. <https://cir.nii.ac.jp/crid/1970023484973853982>
44. Saraniti C, Verro B, Fiumara S. *Voice Prosthesis in Total Laryngectomized Patients: From Patient Selection to Complication Management*. Springer International Publishing; 2024. doi:10.1007/978-3-031-29654-3
45. Serra A, Grillo C, Nanè S, et al. L'HANDS-FREE SPEECH NELLA RIABILITAZIONE VOCALE POST LARINGECTOMIA CON VOCE TRACHEOESOFAGEA.
46. Doyle FC, Grantmyre A, Myers C. Clinical Modification of the Tracheostoma Breathing Valve for Voice Restoration. *J Speech Hear Disord.* 1989;54(2):189-192. doi:10.1044/jshd.5402.189
47. Parlare con una protesi fonatoria - Atos Medical. Accessed August 9, 2025. <https://www.atosmedical.it/laringectomia-guida/un-modo-diverso-di-parlare/voce-protetica>, <https://www.atosmedical.it/laringectomia-guida/un-modo-diverso-di-parlare/voce-protetica>
48. Brook I, Goodman JF. Tracheoesophageal Voice Prosthesis Use and Maintenance in Laryngectomees. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020;24(4):e535-e538. doi:10.1055/s-0039-3402497
49. Bianco MR, Pricoco GO, Azzolina A, Drago GD, Saita V, Allegra E. Olfactory function in laryngectomised patients: tracheo-oesophageal versus oesophageal speech. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2023;43(1):20. doi:10.14639/0392-100X-N2253

50. Costa JM, López M, García J, León X, Quer M. Impact of total laryngectomy on return to work. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018;69(2):74-79. doi:10.1016/j.otorri.2017.02.006
51. Wachal B, Johnson M, Burchell A, et al. Association of Modified Frailty Index Score With Perioperative Risk for Patients Undergoing Total Laryngectomy. *JAMA Otolaryngol Neck Surg.* 2017;143(8):818-823. doi:10.1001/jamaoto.2017.0412
52. Boscolo-Rizzo P, Marchiori C, Gava A, Da Mosto MC. The impact of radiotherapy and GERD on in situ lifetime of indwelling voice prostheses. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265(7):791-796. doi:10.1007/s00405-007-0536-1
53. Elving GJ, van Weissenbruch R, Busscher HJ, van der Mei HC, Albers FWJ. The Influence of Radiotherapy on the Lifetime of Silicone Rubber Voice Prostheses in Laryngectomized Patients. *The Laryngoscope.* 2002;112(9):1680-1683. doi:10.1097/00005537-200209000-00028
54. Gitomer SA, Hutcheson KA, Christianson BL, et al. Influence of timing, radiation, and reconstruction on complications and speech outcomes with tracheoesophageal puncture. *Head Neck.* 2016;38(12):1765-1771. doi:10.1002/hed.24529
55. Barauna Neto JC, Dedivitis RA, Aires FT, Pfann RZ, Matos LL, Cernea CR. Comparison between Primary and Secondary Tracheoesophageal Puncture Prosthesis: A Systematic Review. *ORL.* 2017;79(4):222-229. doi:10.1159/000477970
56. Scherl C, Kauffels J, Schützenberger A, et al. Secondary Tracheoesophageal Puncture After Laryngectomy Increases Complications With Shunt and Voice Prosthesis. *The Laryngoscope.* 2020;130(12):E865-E873. doi:10.1002/lary.28517
57. Naunheim MR, Remenschneider AK, Scangas GA, Bunting GW, Deschler DG. The Effect of Initial Tracheoesophageal Voice Prosthesis Size on Postoperative Complications and Voice Outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2016;125(6):478-484. doi:10.1177/0003489415620426
58. Gazzini L, Laura E, Molteni G, Marchioni D, Pighi GP. Secondary tracheoesophageal puncture with the blind technique: 10 years' experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(11):4459-4467. doi:10.1007/s00405-021-06674-z
59. SERRA A, DI MAURO P, SPATARO D, MAIOLINO L, COCUZZA S. Post-laryngectomy voice rehabilitation with voice prosthesis: 15 years experience of the ENT Clinic of

- University of Catania. Retrospective data analysis and literature review. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2015;35(6):412-419. doi:10.14639/0392-100X-680
60. Hutcheson KA, Lewin JS, Sturgis EM, Kapadia A, Risser J. Enlarged tracheoesophageal puncture after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck.* 2011;33(1):20-30. doi:10.1002/hed.21399
 61. Lorenz KJ. The development and treatment of periprosthetic leakage after prosthetic voice restoration. A literature review and personal experience part I: the development of periprosthetic leakage. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015;272(3):641-659. doi:10.1007/s00405-014-3394-7
 62. Mayo-Yáñez M, Vaira LA, Maniaci A, Cabo-Varela I. Enlarged Tracheoesophageal Fistula Following Total Laryngectomy: A Common Problem and a Therapeutic Challenge. *Dysphagia.* 2023;38(6):1615-1617. doi:10.1007/s00455-023-10562-5
 63. Neumann A, Schulz-Coulon HJ. Management von Komplikationen nach prothetischer Stimmrehabilitation. *HNO.* 2000;48(7):508-516. doi:10.1007/s001060050607
 64. Yavuz H, Vural O. Tracheoesophageal puncture closure with annular mucosal flap. *Head Neck.* 2021;43(6):1705-1710. doi:10.1002/hed.26631
 65. Conte SC, De Nardi E, Conte F, Nardini S. Aspiration of tracheoesophageal prosthesis in a laryngectomized patient. *Multidiscip Respir Med.* 2012;7(1):25. doi:10.1186/2049-6958-7-25
 66. Tong JY, Pasick LJ, Benito DA, Sataloff RT. Complications associated with tracheoesophageal voice prostheses from 2010 to 2020: A MAUDE study. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6):102652. doi:10.1016/j.amjoto.2020.102652
 67. Chone CT, Seixas VO, Andreollo NA, et al. Computerized manometry use to evaluate spasm in pharyngoesophageal segment in patients with poor tracheoesophageal speech before and after treatment with botulinum toxin. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(2):182-187. doi:10.1016/S1808-8694(15)30776-X
 68. Ramachandran K, Arunachalam PS, Hurren A, Marsh RL, Samuel PR. Botulinum toxin injection for failed tracheo-oesophageal voice in laryngectomees: the Sunderland experience. *J Laryngol Otol.* 2003;117(7):544-548. doi:10.1258/002221503322112978

69. Krause E, Hempel JM, Gürkov R. Botulinum toxin A prolongs functional durability of voice prostheses in laryngectomees with pharyngoesophageal spasm. *Am J Otolaryngol*. 2009;30(6):371-375. doi:10.1016/j.amjoto.2008.07.008
70. Parrilla C, Longobardi Y, Paludetti G, et al. A one-year time frame for voice prosthesis management. What should the physician expect? Is it an overrated job? *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2020;40(4):270-276. doi:10.14639/0392-100X-N0587
71. Rodrigues L, Banat IM, Teixeira J, Oliveira R. Strategies for the prevention of microbial biofilm formation on silicone rubber voice prostheses. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2007;81B(2):358-370. doi:10.1002/jbm.b.30673
72. Pentland DR, Stevens S, Williams L, et al. Precision Antifungal Treatment Significantly Extends Voice Prosthesis Lifespan in Patients Following Total Laryngectomy. *Front Microbiol*. 2020;11. doi:10.3389/fmicb.2020.00975
73. Yenigun A, Eren S, Ozkul M, Tugrul S, Meric A. Factors influencing the longevity and replacement frequency of Provox voice prostheses. *Singapore Med J*. 2015;56(11):632-636. doi:10.11622/smedj.2015173
74. Talpaert MJ, Balfour A, Stevens S, Baker M, Muhlschlegel FA, Gourlay CW. Candida biofilm formation on voice prostheses. *J Med Microbiol*. 2015;64(3):199-208. doi:10.1099/jmm.0.078717-0
75. Franko B, Fournier P, Jouve T, et al. *Lactobacillus* bacteremia: Pathogen or prognostic marker? *Médecine Mal Infect*. 2017;47(1):18-25. doi:10.1016/j.medmal.2016.04.003
76. Danic Hadzibegovic A, Kozmar A, Hadzibegovic I, Prgomet D, Danic D. Influence of proton pump inhibitor therapy on occurrence of voice prosthesis complications. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(4):1177-1184. doi:10.1007/s00405-020-05784-4
77. Tracheostoma Diverticulum Following Tracheoesophageal Puncture | JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery | JAMA Network. Accessed August 13, 2025. <https://jamanetwork.com/journals/jamaotolaryngology/article-abstract/619093>
78. Kapila M, Deore N, Palav RS, Kazi RA, Shah RP, Jagade MV. A brief review of voice restoration following total laryngectomy. *Indian J Cancer*. 2011;48(1):99. doi:10.4103/0019-509X.75841

79. Cineradiografia del segmento faringoesofageo in pazienti postlaringectomia. doi:10.1177/000348940010900314
80. Lorenz KJ. Rehabilitation after Total Laryngectomy—A Tribute to the Pioneers of Voice Restoration in the Last Two Centuries. *Front Med.* 2017;4. doi:10.3389/fmed.2017.00081
81. Tang CG, Sinclair CF. Voice Restoration After Total Laryngectomy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(4):687-702. doi:10.1016/j.otc.2015.04.013
82. Vlachtsis K, Tsetsos N, Sotiropoulos S, Stavrakas M, Fyrmipas G, Nikolaou A. Quality of Life After Total Laryngectomy: A Retrospective Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2022;74(Suppl 3):4982-4990. doi:10.1007/s12070-021-02575-z
83. Gt C, Ga B, Bg C, et al. Analysis of ECOG performance status in head and neck squamous cell carcinoma patients: association with sociodemographical and clinical factors, and overall survival. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2012;20(11). doi:10.1007/s00520-012-1386-y
84. Galli A, Giordano L, Biafora M, Tulli M, Di Santo D, Bussi M. Voice prosthesis rehabilitation after total laryngectomy: are satisfaction and quality of life maintained over time? *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2019;39(3):162-168. doi:10.14639/0392-100X-2227
85. Protesi fonatorie: un algoritmo per gestire le complicanze. February 5, 2021. Accessed August 19, 2025. <https://orl.news/protesi-fonatorie-un-algoritmo-per-gestire-le-complicanze/>
86. „Prof. Dr. D. Hociota“ Institute of Phonoaudiology and Functional ENT Surgery, Bucharest, Romania, „Carol Davila“ University of Medicine and Pharmacy, Bucharest, Romania, Tusaliu M, et al. Total laryngectomy with voice prosthesis – „gold standard“ treatment for patients with advanced laryngeal cancer. *Arch Balk Med Union.* 2020;55(3):527-531. doi:10.31688/ABMU.2020.55.3.22
87. Brook I. Late side effects of radiation treatment for head and neck cancer. *Radiat Oncol J.* 2020;38(2):84-92. doi:10.3857/roj.2020.00213

88. Gitomer SA, Hutcheson KA, Christianson BL, et al. Influence of timing, radiation, and reconstruction on complications and speech outcomes with tracheoesophageal puncture. *Head Neck*. 2016;38(12):1765-1771. doi:10.1002/hed.24529
89. Petersen JF, Lansaat L, Timmermans AJ, van der Noort V, Hilgers FJM, van den Brekel MWM. Postlaryngectomy prosthetic voice rehabilitation outcomes in a consecutive cohort of 232 patients over a 13-year period. *Head Neck*. 2019;41(3):623-631. doi:10.1002/hed.25364
90. Scherl C, Kauffels J, Schützenberger A, et al. Secondary Tracheoesophageal Puncture After Laryngectomy Increases Complications With Shunt and Voice Prosthesis. *The Laryngoscope*. 2020;130(12):E865-E873. doi:10.1002/lary.28517
91. Barry RA, Fink DS, Pourciau DC, et al. Effect of Increased Body Mass Index on Complication Rates during Laryngotracheal Surgery Utilizing Jet Ventilation. *Otolaryngol--Head Neck Surg Off J Am Acad Otolaryngol-Head Neck Surg*. 2017;157(3):473-477. doi:10.1177/0194599817698679
92. Bianco MR, Saita V, Occhiuzzi F, et al. Long-Term Complications of Tracheoesophageal Voice Prosthesis. *J Clin Med*. 2024;13(7):1912. doi:10.3390/jcm13071912
93. Dragicevic DM, Jovic RM, Kljajic VL, Vlaski LM, Savovic SN, Lemajic-Komazec SN. Complications following secondary voice prosthesis insertion and impact of previous irradiation on their appearance. *Niger J Clin Pract*. 2021;24(4):470-475. doi:10.4103/njcp.njcp_549_19
94. Calder N, MacAndie C, MacGregor F. Tracheoesophageal voice prostheses complications in north Glasgow. *J Laryngol Otol*. 2006;120(6):487-491. doi:10.1017/S0022215106000673
95. Gitomer SA, Hutcheson KA, Christianson BL, et al. Influence of timing, radiation, and reconstruction on complications and speech outcomes with tracheoesophageal puncture. *Head Neck*. 2016;38(12):1765-1771. doi:10.1002/hed.24529
96. Apert V, Carsuzaa F, Tonnerre D, et al. Speech restoration with tracheoesophageal prosthesis after total laryngectomy: An observational study of vocal results, complications and quality of life. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2022;139(2):73-76. doi:10.1016/j.anorl.2021.05.008

97. Bianco MR, Saita V, Occhiuzzi F, et al. Long-Term Complications of Tracheoesophageal Voice Prosthesis. *J Clin Med.* 2024;13(7):1912. doi:10.3390/jcm13071912
98. Roberto M, Ortensio M. UN NUOVO METODO DI STUDIO PER L'ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO NEL CANCRO ORALE E LARINGEO.
99. Villanueva E, Fernández MP, Arena G, et al. Validation of "Self-Evaluation of Communication Experiences after Laryngectomy" (SECEL) Questionnaire for Spanish-Speaking Laryngectomized Patients. *Cancers.* 2022;14(14):3347. doi:10.3390/cancers14143347