



ARTIGO DE REVISÃO

Which risk factors are associated with stomal recurrence after total laryngectomy for laryngeal cancer? A meta-analysis of the last 30 years[☆]



Jiawang Liang  ^{a,*}, Xiangyu Zhu ^{b,1}, Wei Zeng ^a, Tao Yu ^c, Fengqin Fang ^a e Yuejiao Zhao ^{a,*}

^a Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Department of Head and Neck Surgery, Shenyang, República Popular da China

^b Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Department of General Medicine, Shenyang, República Popular da China

^c Cancer Hospital of China Medical University, Liaoning Cancer Hospital & Institute, Department of Medical Imaging, Shenyang, República Popular da China

Recebido em 8 de novembro de 2019; aceito em 8 de março de 2020

Disponível na Internet em 8 de junho de 2020

KEYWORDS

Laryngeal cancer;
Stomal recurrence;
Total laryngectomy;
Risk factor;
Meta-analysis

Abstract

Introduction: Stomal recurrence is a troublesome complication after total laryngectomy. Despite a large number of studies having been performed, there is still controversy about which risk factors are most significant for the development of stomal recurrence.

Objective: The objective of the present meta-analysis was to analyze the potential factors leading to stomal recurrence after total laryngectomy.

Methods: PubMed, Web of Science, Cochrane Library, and Ovid databases were systematically searched using multiple search terms. Eighteen studies with 6462 patients were identified. The quality of evidence was assessed by The National Institute for Health and Clinical Excellence.

Results: The results showed that, tumor subsite (supraglottic vs. subglottic, RR = 0.292, 95% CI 0.142-0.600, $p = 0.001$; glottic vs. subglottic, RR = 0.344, 95% CI 0.175-0.676, $p = 0.002$), T stage (RR = 0.461, 95% CI 0.286-0.742, $p = 0.001$), preoperative tracheotomy (RR = 1.959, 95% CI 1.500-2.558, $p < 0.001$) were the high-risk factors associated with the development of stomal recurrence.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.03.002>

[☆] Como citar este artigo: Liang J, Zhu X, Zeng W, Yu T, Fang F, Zhao Y. Which risk factors are associated with stomal recurrence after total laryngectomy for laryngeal cancer? A meta-analysis of the last 30 years. Braz J Otorhinolaryngol. 2020;86:502–12.

* Autor para correspondência.

E-mails: liangjiawang1985@163.com (J. Liang), 13352468831@qq.com (Y. Zhao).

¹ Jiawang Liang e Xiangyu Zhu contribuíram de forma igual para este trabalho.

PALAVRAS-CHAVE

Câncer de laringe;
Recorrência estomal;
Laringectomia total;
Fator de risco;
Meta-análise

Conclusion: From the results of our study, tumor subsite, T stage and preoperative tracheotomy were the significant risk factors for stomal recurrence. Methodologically high-quality comparative investigations are needed for further evaluation.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Quais fatores de risco estão associados à recorrência estomal após laringectomia total para câncer de laringe? Uma meta-análise dos últimos 30 anos**Resumo**

Introdução: A recorrência estomal pós-laringectomia total é uma complicação de difícil manejo. Apesar de um grande número de estudos ter sido feito, ainda há controvérsias sobre quais fatores de risco são mais significativos para o seu desenvolvimento.

Objetivo: O objetivo da presente meta-análise foi analisar os fatores potenciais para recorrência estomal após a laringectomia total.

Método: As bases de dados PubMed, Web of Science, Cochrane Library e Ovid foram sistematicamente pesquisadas com vários termos de busca. Dezoito estudos com 6.462 pacientes foram identificados. A qualidade da evidência foi avaliada pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence*.

Resultados: Os resultados mostraram que o subsítio tumoral (supraglótico vs. subglótico, RR=0,292, IC 95% 0,142 ± 0,600, $p=0,001$; glótico vs. subglótico, RR=0,344, IC 95% 0,175 ± 0,676, $p=0,002$), estágio T (RR=0,461, IC 95% 0,286 ± 0,742, $p=0,001$), traqueotomia pré-operatória (RR=1,959, IC 95% 1.500 ± 2.558, $p<0,001$) foram os fatores de alto risco associados ao desenvolvimento de recorrência estomal.

Conclusão: Com base nos resultados de nosso estudo, o subsítio do tumor, o estágio T e a traqueotomia pré-operatória foram fatores de risco significativos para recorrência estomal. São necessárias investigações comparativas metodologicamente de alta qualidade para maior avaliação.

© 2020 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introdução

O carcinoma de laringe é uma das neoplasias de cabeça e pescoço mais comuns, representa aproximadamente 20% de todos os pacientes. A cada ano, aproximadamente 10.000 pessoas nos Estados Unidos da América são diagnosticadas e representam 2,4% das novas lesões malignas em todo o mundo a cada ano.¹ A maioria dos casos de câncer é de carcinoma espinocelular e até 40% dos casos apresentam doença avançada.² Dado o importante papel que a laringe desempenha na fala e comunicação humanas, é fundamental determinar o tratamento ideal para o câncer de laringe. A laringectomia é um dos pilares do tratamento do câncer de laringe há mais de 50 anos. Embora a laringectomia total (LT) ofereça benefício terapêutico significativo, ela está repleta de complicações em longo prazo. As principais complicações pós-operatórias após a laringectomia incluem estenose laríngea e fístula faringoperiestomal.^{3,4} A recorrência estomal (RE) do câncer de laringe é considerada uma das complicações mais graves após a LT. É definida como “um infiltrado difuso de tecido neoplásico na junção de uma traqueia amputada e da pele”.⁵ De acordo com estudos anteriores, a taxa de incidência varia muito (2% a 25%)⁶

e embora sua incidência seja relativamente baixa, é quase universalmente fatal. Assim, ela constitui uma questão terapêutica muito complexa e frequentemente requer manejo individualizado.

Muitas investigações foram feitas para descobrir os fatores que contribuem para o desenvolvimento da RE. Atualmente, vários parâmetros têm sido considerados na literatura como predisponentes à RE, como localização primária,⁷⁻¹¹ classificação histológica,¹¹⁻¹³ momento da traqueotomia,^{11,14-16} radioterapia (RT) pré-operatória,^{8,10,15} RT pós-operatória,^{8,9,17} quimiorradioterapia pré-operatória,¹⁸ grau de classificação T,^{10,12,17} grau de classificação N,^{9,12,19} fístula faringoperiestomal,^{20,21} margens cirúrgicas,^{11,13} e estado p53.²²

Para os cirurgiões de cabeça e pescoço, uma melhor compreensão desses fatores de risco é fundamental na seleção dos pacientes e no planejamento operatório. Embora vários fatores tenham sido propostos como associados à RE em mais de um estudo, ainda existem resultados conflitantes quanto à sua importância. De fato, quais fatores de alto risco são mais significativos ainda estão sendo debatidos. Embora duas metanálises tenham sido publicadas sobre esse tópico,^{23,24} consideramos que uma delas incluiu número

insuficiente de estudos²³ e a outra se concentrou nos fatores de risco naqueles pacientes submetidos a LT e/ou laringectomia parcial.²⁴ Assim, fizemos uma revisão sistemática e metanálise, a fim de investigar os potenciais fatores de risco para RE após LT.

Método

Estratégia de busca

Uma pesquisa sistemática foi feita em toda a literatura publicada em inglês, de janeiro de 1990 a junho de 2019. A pesquisa abrangente foi feita nos bancos de dados eletrônicos PubMed, Web of Science, Ovid e Cochrane Library. Foram usadas as seguintes palavras-chave: câncer de laringe, laringectomia total, recorrência estomal, recorrência periestomal e recorrência na área do traqueostoma. A estratégia de busca foi ligeiramente ajustada de acordo com as exigências de diferentes bancos de dados. Estudos de revisão e bibliografias de outras investigações relevantes identificadas foram pesquisados a mão para identificar artigos adicionais.

Critérios de inclusão e exclusão

Todos os estudos clínicos precisavam atender aos seguintes critérios para este estudo: (1) diagnóstico comprovado de RE; (2) tinham de relatar pelo menos um dos fatores de risco para RE; (3) estudos clínicos comparativos de pacientes com câncer de laringe submetidos a LT, isoladamente ou associados ao esvaziamento cervical; (4) inclusão de um estudo de alta qualidade ou o mais recente quando dois estudos fossem publicados pela mesma instituição ou pelos mesmos autores. Os seguintes artigos foram excluídos: (1) a laringectomia parcial foi feita como tratamento cirúrgico; (2) cartas, comentários, opiniões de especialistas, revisões ou relatos de casos; (3) os resultados medidos não foram apresentados claramente nas publicações ou foi impossível extrair os dados apropriados dos artigos.

Extração de dados e avaliação de qualidade

Dois revisores revisaram cada artigo independentemente e obtiveram os dados dos artigos através de um formulário padronizado. Os desacordos foram resolvidos através de discussão e, quando isso não resolveu as diferenças, uma terceira pessoa tomou a decisão final. Os seguintes dados foram extraídos: autores, ano de publicação, desenho do estudo, tamanho da amostra, taxa de RE, fatores de risco (localização do tumor, diferenciação tumoral, estágio T, LNM, LNM paratraqueal, RT pré-operatória, RT pós-operatória, traqueotomia pré-operatória (TPO) e fístula faringoperiestomal. Não existe um padrão métrico de avaliação de qualidade amplamente aceito disponível para séries de casos. Assim, a qualidade foi avaliada com um dos formulários emitidos pelo *National Institute for Health and Clinical Excellence*. Esse mesmo padrão métrico de qualidade foi usado em outras metanálises semelhantes de estudos observacionais.²⁵ Quanto à qualidade, os escores variaram de 0 (mais baixo) a 8 (mais alto) (tabela 1). O resultado da avaliação da qualidade para os estudos incluídos foi

Tabela 1 Avaliação de qualidade para séries de casos

1	Séries de casos coletadas em mais de um centro (por exemplo, estudo multicêntrico)?
2	A hipótese / propósito / objetivo do estudo está claramente descrito (a)?
3	Os critérios de inclusão e exclusão (definição de caso) são claramente relatados?
4	Há uma definição clara dos desfechos relatados?
5	Os dados foram coletados prospectivamente?
6	Existe uma afirmação explícita de que os pacientes foram recrutados consecutivamente?
7	Os principais achados do estudo estão claramente descritos?
8	Os resultados são estratificados (por exemplo, por estágio da doença, resultados de testes anormais e características do paciente)?

o seguinte: sete com escore 6, oito com escore 5 e três com escore 4.

Análises estatísticas

Estimamos a razão de risco (RR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% e reunimos dados de todos os artigos para avaliar as associações entre os fatores de risco potenciais e a RE. Os testes Q e estatística I^2 foram usados para medir a heterogeneidade estatística entre os estudos. Quando o p-valor do teste Q era $> 0,1$ e $I^2 < 50\%$, um modelo de efeitos fixos foi usado; caso contrário, um modelo de efeitos aleatórios foi aplicado. A análise de sensibilidade foi feita por omissão sequencial de estudo individual para verificar a estabilidade do resultado. O viés de publicação foi estimado com avaliação visual da assimetria do gráfico em forma de funil de Begg.²⁶ Finalmente, o teste de Egger foi usado para fornecer evidências quantitativas do viés de publicação.²⁷ A análise estatística foi feita com o *software* STATA 12.0 (Stata Corporation, College Station, Texas, EUA) e Microsoft Excel 2010. Um valor de $p < 0,05$ indicou diferença estatisticamente significativa.

Resultados

Seleção de estudos e características

Foram recuperados inicialmente 449 artigos, de acordo com palavras-chave específicas, 192 dos quais foram excluídos após a revisão inicial de estudos em duplicata e idioma. Aproximadamente 101 estudos foram excluídos após a triagem de títulos e resumos, restaram 156 artigos de texto completo para avaliação. Desses, devido a relatos de casos, revisões, atas de reuniões, resumos de conferências e estudos irrelevantes, 18 preencheram os critérios de inclusão e finalmente foram incluídos em nossa revisão.^{5,7-12,15,17,19-22,28-32} O diagrama de fluxo que ilustra o processo de busca e seleção de artigos é mostrado na figura 1. As características e a avaliação metodológica da qualidade são mostradas na tabela 2. Todos os artigos incluídos eram retrospectivos. O número total de pacientes incluídos foi de 6.462, variou de 43

Tabela 2 Principais características dos estudos incluídos

Autor	Origem	Desenho	Número de pacientes	Tempo de seguimento	Taxa de RE	Tempo de RE	Prognóstico do paciente	Escore de qualidade
Brandstorp-Boesen J 2016	Europa	ER	1616	3,2 anos (0-28,3)	0,8%	ND	ND	6
Pezier TF 2013	Europa	ER	60	16 meses (1-91)	8,3%	ND	ND	6
Markou K 2011	Europa	ER	255	49 meses	28,7%	ND	ND	6
Zhao H 2009	Ásia	ER	548	6,3 anos (3-13)	8,8%	52 dias - 39 meses	44 pacientes com RE morreram (44/48, 91,7%), a sobrevida média após RE foi de 9,2 meses (2-11 meses)	6
Hassanabadi MS 2007	Ásia	ER	83	15,6 ± 4,8 meses	10,8%	ND	10 pacientes com RE morreram (7/9, 77,8%)	5
Sartini AL 2007	América do Sul	ER	47	ND	10,6%	ND	ND	6
Markou KD 2004	Europa	ER	804	62 meses	31,3%	ND	ND	5
Petrovic Z 2004	Europa	ER	402	ND	9,2%	1-5 anos	ND	5
Santoro R 2003	Europa	ER	464	ND	5,3%	ND	ND	4
Imauchi Y 2002	Ásia	ER	69	47,6 meses	8,7%	ND	6 pacientes com RE morreram (6/6, 100%), a sobrevida após RE foi de 4 a 125 meses)	6
Reddy SP 2001	América do Norte	ER	114	6 anos (5-24)	25%	6-11 meses	5 pacientes com RE morreram (5/5, 100%), a sobrevida média após RE foi de 12 meses	5
Fagan JJ 1996	África do Sul	ER	43	ND	16,3%	ND	ND	6
Yotakis J 1996	Europa	ER	352	ND	6%	1-2 anos	ND	5
Yuen AP 1996	Ásia	ER	334	44 meses (1-183)	5%	ND	17 pacientes com RE morreram (17/17, 100%), a sobrevida média após RE foi de 4 meses, a maior sobrevida foi de 16 meses	5
Zbären P 1996	Europa	ER	130	ND	10%	4-30 meses	ND	5
Esteban F 1993	Europa	ER	209	5-12 anos	8,1%	ND	ND	4
Hosal IN 1993	Ásia	ER	488	ND	2,7%	3-42 meses	ND	5
Rubin J 1990	América do Norte	ER	444	ND	3,4%	ND	13 pacientes com RE morreram (13/15, 86,7%), a sobrevida média após RE foi de 9 meses (1-22 meses)	4

ER, ensaio retrospectivo; ND, não disponível; RE, recorrência estomal.

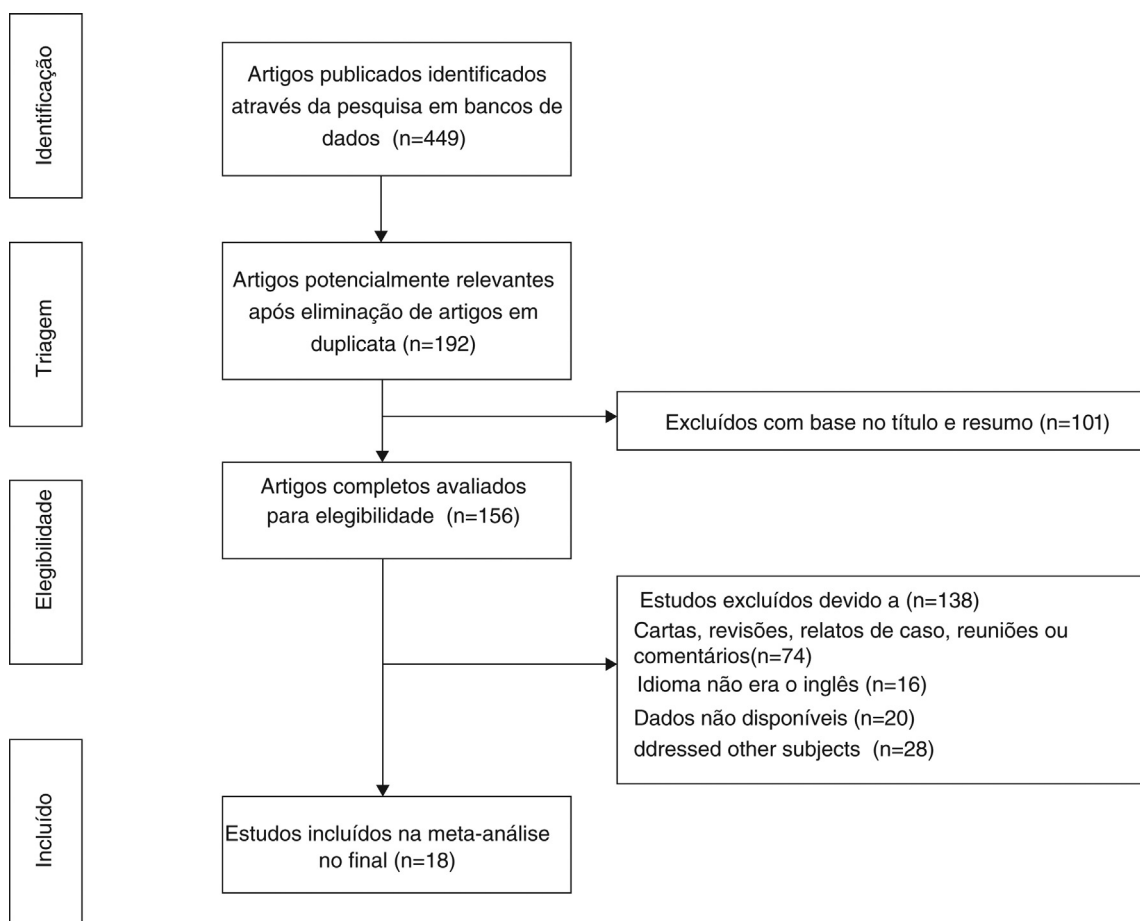


Figura 1 Fluxograma mostra os estudos identificados e avaliados durante a revisão.

a 1.616 pacientes por estudo. A taxa de RE variou de 0,8% a 31,3% e a RE foi diagnosticada de 52 dias a 5 anos após a LT.^{9,11,21,22,30,32} Quatrocentos e sessenta e sete pacientes apresentaram RE no pré-operatório.^{8,10,15,21} e 162 pacientes tiveram RE pós-operatória.^{8,9,15,17,21} Três estudos relataram que os pacientes receberam quimioterapia pós-operatória^{11,19,22} e apenas um estudo relatou que os pacientes receberam quimioterapia pré-operatória.⁸ Entre os 18 estudos, 3 foram feitos na Grécia,^{12,20,30} 2 na China,^{11,19} 2 nos EUA,^{15,22} um no Reino Unido,⁵ um na África do Sul,²⁹ um no Brasil,¹⁷ um no Irã,¹⁰ um na Sérvia e Montenegro,⁹ um na Noruega,²⁸ um na Suíça,²¹ um no Japão,⁸ um na Itália,⁷ um na Turquia³² e um na Espanha.³¹

Achados da metanálise

Esta metanálise de dados combináveis foi feita para analisar os fatores de risco para RE e os principais achados são mostrados na [tabela 3](#). Treze estudos relataram dados sobre o subsítio do tumor,^{7-12,15,17,19,22,28,30,31} dois relataram dados sobre diferenciação tumoral,^{11,12} nove relataram dados sobre o estágio T,^{8,11,12,15,17,19,21,30,31} onze relataram dados sobre LNM,^{8,9,11,12,15,17,19,21,22,30,31} dois relataram dados sobre LNM paratraqueal,^{8,9} quatro relataram dados sobre RT pré-operatória,^{8-10,15} cinco relataram dados

sobre RT pós-operatória,^{8,9,15,17,21} 13 relataram dados sobre TPO^{5,7-9,11,15,17,21,22,29-32} e dois relataram dados sobre a fístula faringoperiostomal.^{20,21} Quando os dados foram agrupados, respectivamente, o subsítio do tumor ($p=0,001$, $p=0,002$) (figs. 2 e 3), estágio T ($p=0,001$) (fig. 4) e TPO ($p < 0,001$) (fig. 5) foram identificados como fatores de risco para RE. Especificamente, os RRs combinados (IC 95%) foram os seguintes: 0,292 (0,142,600) para o subsítio tumoral (supraglótico vs. subglótico), 0,344 (0,175,6,676) para subsítio tumoral (glótico vs. subglótico), 0,461 (0,286, 0,742) para o estágio T e 1,959 (1,500, 2,558) para TPO.

Análise de sensibilidade e viés de publicação

Um único artigo incluído em nossa metanálise foi excluído de cada vez para refletir a influência do conjunto de dados individual no RR combinado e o RR combinado correspondente não foi materialmente alterado. O gráfico em funil de Begg e o teste de Egger foram feitos para avaliar o viés de publicação dos artigos. O formato do gráfico em funil não mostrou evidência de assimetria óbvia (fig. 6). Além disso, o teste de Egger foi feito para fornecer evidência estatística da simetria do gráfico em funil. Da mesma forma, os resultados não revelaram evidência de viés de publicação (fig. 7).

Tabela 3 Resultados estatísticos dos fatores de risco para RE após LT

Fatores de risco	Número de pacientes	Número de eventos	RR (IC95%)	Modelo analítico	p-valor
Localização do tumor					
Supraglótico vs. glótico	3.905	234	0,842 (0,504, 1,405)	MEA	0,509
Supraglótico vs. subglótico	1.866	126	0,292 (0,142, 0,600)	MEA	0,001
Supraglótico vs. transglótico	856	98	0,459 (0,141, 1,494)	MEA	0,196
Glótico vs. subglótico	2.475	156	0,344 (0,175, 0,676)	MEA	0,002
Glótico vs. transglótico	788	101	0,805 (0,334, 1,939)	MEA	0,629
Subglótico vs. transglótico	271	48	1,386 (0,833, 2,305)	MEF	0,209
Diferenciação do tumor					
Bem/moderadamente diferenciado	573	116	1,435 (0,428, 4,816)	MEA	0,559
Pouco diferenciado	172	18			
Estágio T					
T1 + T2	492	15	0,461 (0,286, 0,742)	MEF	0,001
T3 + T4	1.838	213			
LNM					
positivo	1.009	110	0,780 (0,492, 1,238)	MEA	0,292
Negativo	1.545	105			
LNM paratraqueal					
positivo	40	7	1,939 (0,907, 4,143)	MEF	0,088
Negativo	429	36			
RT Pré-operatória					
Sim	162	22	1,778 (0,680, 4,645)	MEA	0,240
Não	593	115			
RT Pós-operatória					
Sim	467	30	0,802 (0,387, 1,661)	MEA	0,552
Não	634	46			
TPO					
Sim	621	97	1,959 (1,500, 2,558)	MEF	< 0,001
Não	1.979	111			
Fístula faringoperiostomal					
Sim	65	21	1,507 (0,640, 3,550)	MEA	0,348
Não	442	110			

MEA, modelo de efeitos aleatórios; MEF, modelo de efeitos fixos.

Discussão

A recorrência tumoral no estoma traqueal após LT para tratamento do câncer de laringe é um fenômeno bem reconhecido. Eles são diagnosticados no primeiro ano após a LT, mas há descrição de casos em até 3,5 anos.³³ Em estudos anteriores, a ocorrência de RE é altamente variável. Kowalski et al. propuseram que a RE pode ser explicada pelas diferenças nos critérios diagnósticos usados por cada autor.³³ Nossos resultados mostraram que a taxa de RE variou de 0,8% a 31,3%. Concluímos que o motivo poderia ser a heterogeneidade da técnica cirúrgica em diferentes períodos. Apesar do aprimoramento do tratamento multimodal nos últimos 20 anos, a taxa de sobrevida em 5 anos de 40% permaneceu estática desde meados da década de 1980.³⁴ Alguns estudos relataram que a RE estava associada a 90% de mortalidade e mais de 80% dos pacientes morreram nos dois primeiros anos.¹⁰ Em nosso estudo, apenas seis artigos avaliaram o prognóstico dos pacientes^{8,10,11,15,19,22} e a taxa de mortalidade foi de 77,8% a 100%. A maioria dos pacientes morreu devido à progressão da doença. O prognóstico para esses pacientes é ruim, apesar dos progressos na cirurgia, quimioterapia e radioterapia para o tratamento da RE.

Na tentativa de estabelecer um prognóstico mais adequado para esses pacientes, Sisson et al. propuseram um sistema de classificação para recorrência.³⁵ Essa classificação é baseada na anatomia e leva em consideração o sítio da recorrência, mas não necessariamente a origem ou etiologia do tumor. Pacientes com os tipos I e II têm mediana de sobrevida de 10 meses, com 37,5% de sobrevida em um ano e 25% em 2 anos. Pacientes com os tipos I e II têm mediana de sobrevida de 6 meses, com 40% de sobrevida em um ano e 0% em 2 anos. Como o tratamento atual da RE não é ideal, maior atenção deve ser direcionada à identificação dos fatores de risco para minimizar a chance de RE. Apesar de um grande número de artigos ter sido investigado, o assunto ainda está em debate.

No câncer de laringe, há um consenso geral sobre o papel do envolvimento subglótico no desenvolvimento da RE. A ocorrência na faixa de 38% a 44% foi relatada em estudos anteriores.³⁶ Devido à expansão submucosa dos tumores, os cânceres subglóticos tendem a acelerar o envolvimento do tecido paratraqueal. A área da cartilagem cricoide na extensão subglótica apresenta grande suprimento sanguíneo, faz com que as células tumorais tenham uma chance maior de se espalhar diretamente na área paratraqueal para se infiltrar

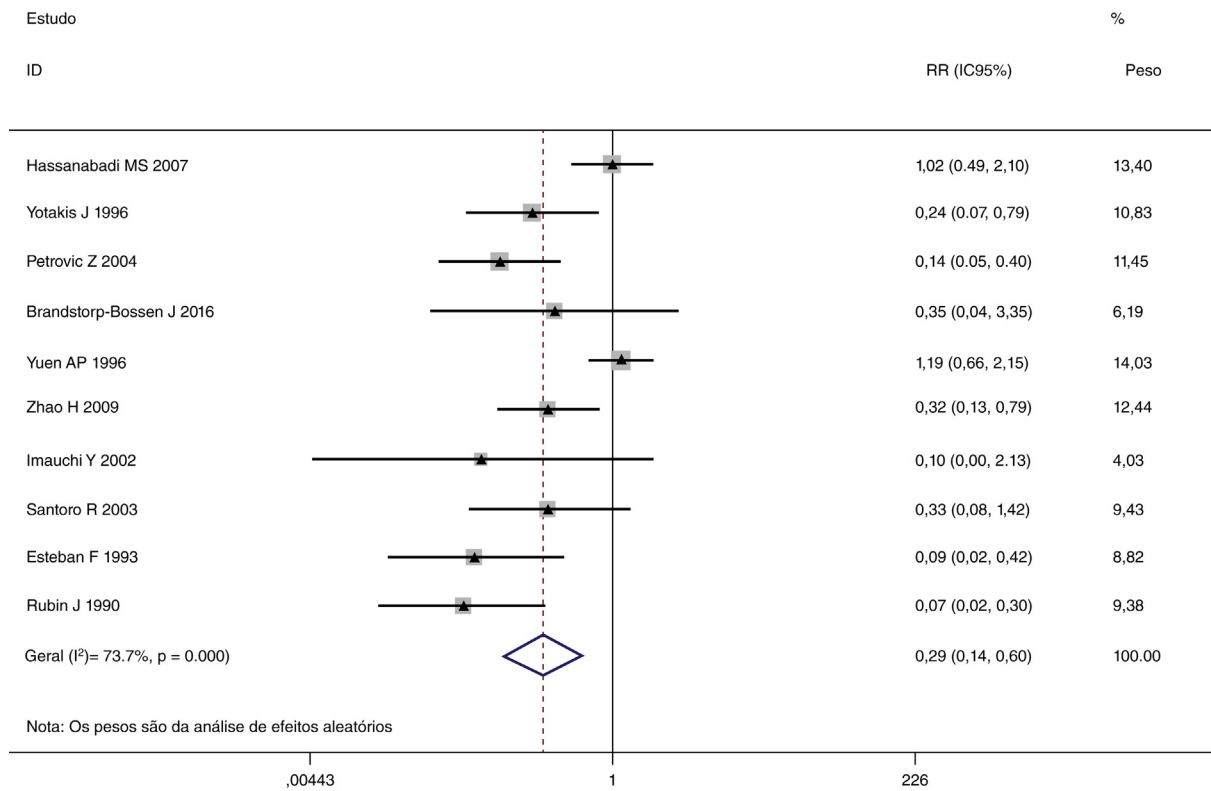


Figura 2 Gráfico do tipo *forest plot* da razão de risco para localização do tumor (supraglótico vs. subglótico).

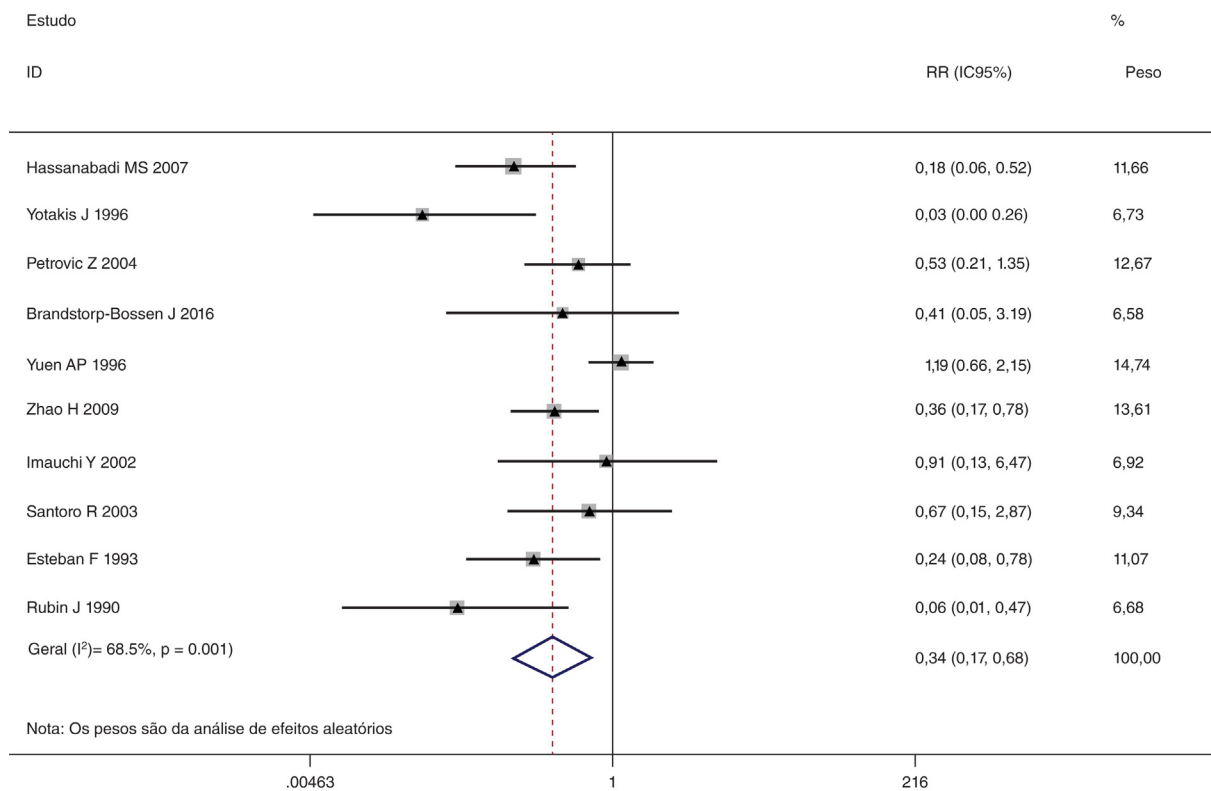


Figura 3 Gráfico do tipo *forest plot* da razão de risco para localização do tumor (glótico vs. subglótico).

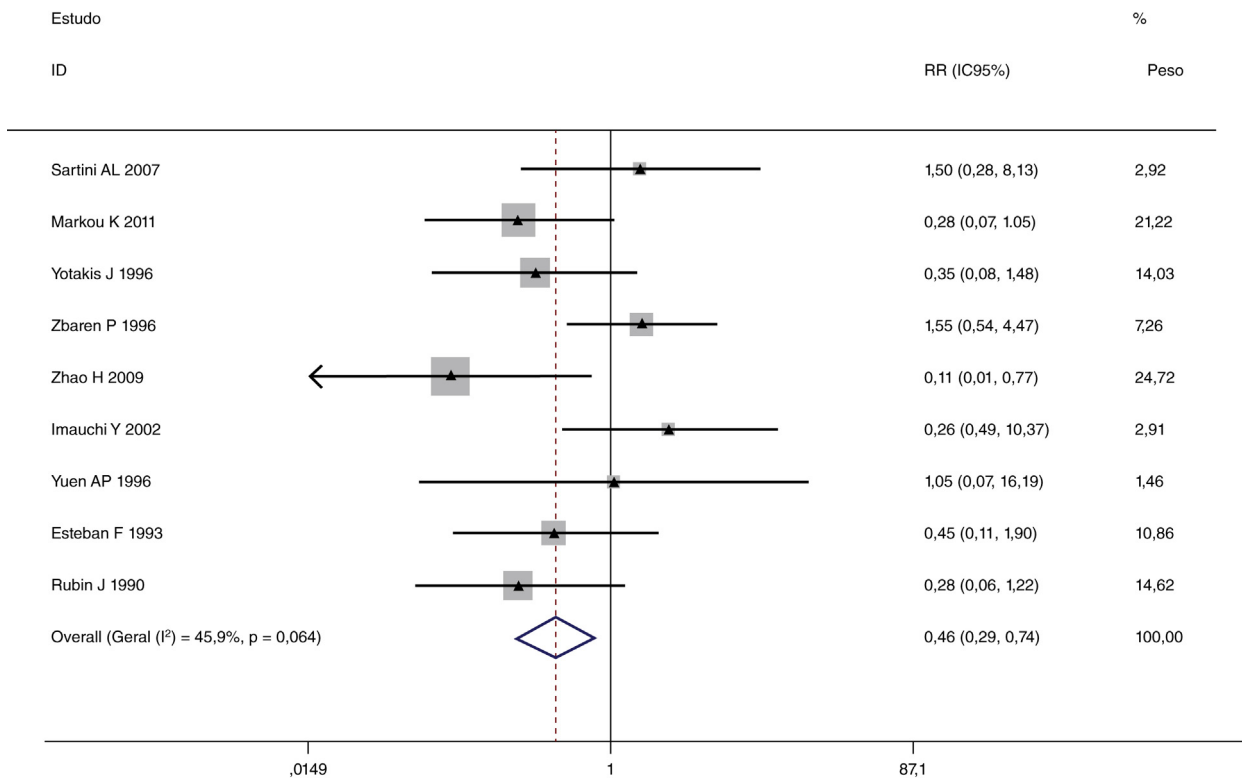


Figura 4 Gráfico do tipo forest plot da razão de risco para estágio T.

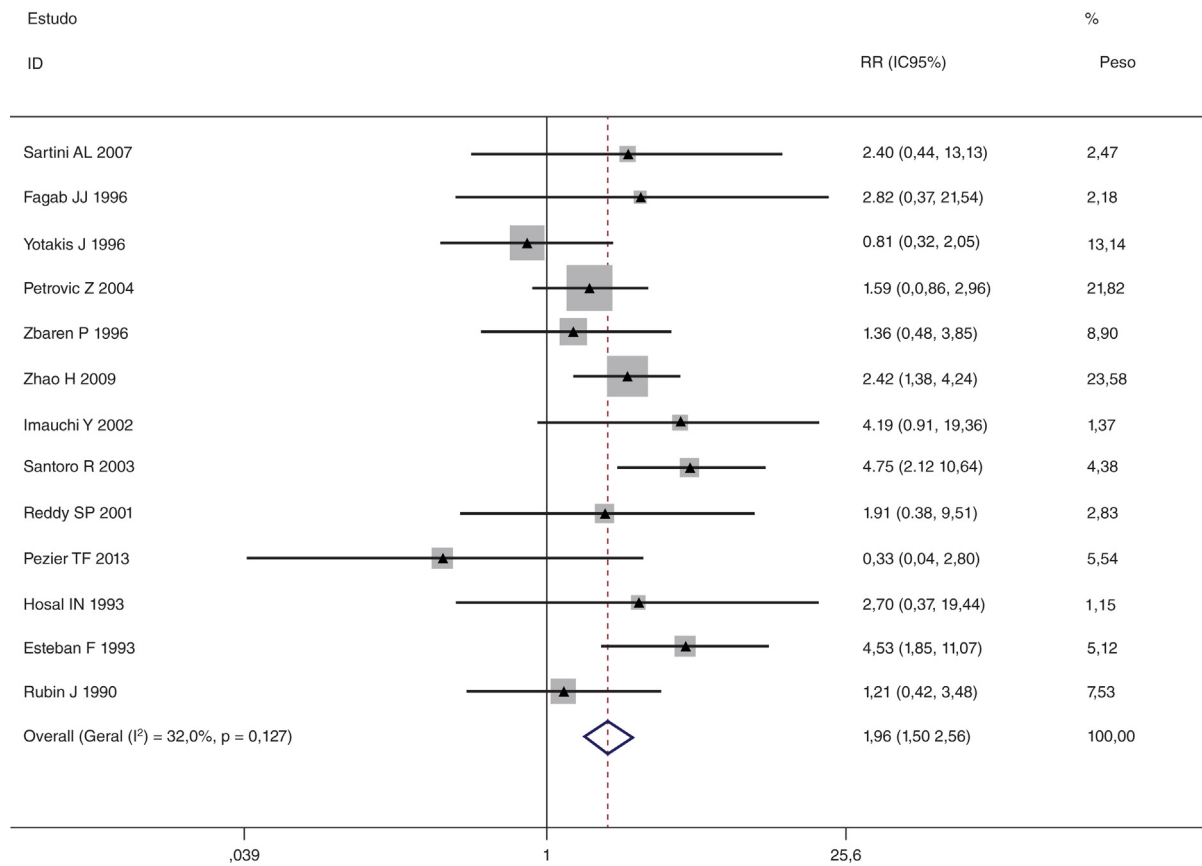


Figura 5 Gráfico do tipo forest plot da razão de risco para TPO.

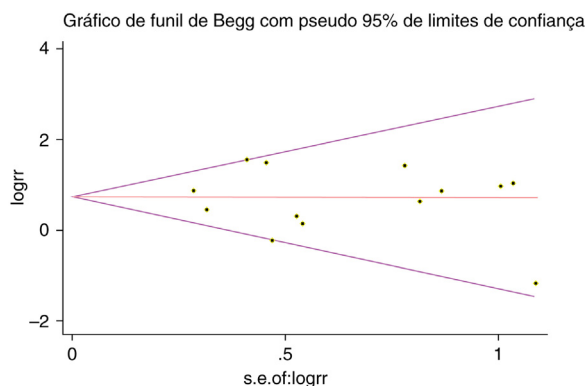


Figura 6 Funil de Begg para a avaliação visual do viés evidente de publicação para TPO.

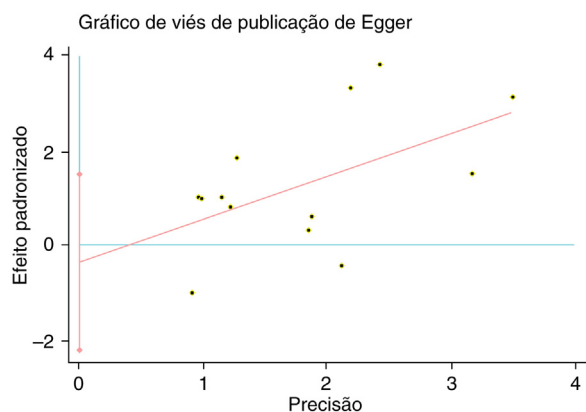


Figura 7 Gráfico de viés de publicação de Egger não mostrou viés de publicação para TPO.

na glândula tireoide e no tecido mole perilaríngeo.^{11,15,21} Constatamos que o envolvimento da região subglótica apresentou uma tendência estatística significativa quando comparado aos tumores supraglóticos e glóticos. Nosso resultado foi consistente com os relatos anteriores. Além disso, pacientes com comprometimento subglótico e transglótico apresentaram incidência semelhante de RE (20,1% vs. 15,3%) e não encontramos diferença significativa entre eles.

Alguns autores consideraram o tamanho do tumor um fator significativo e associado à sobrevida sem doença desfavorável.^{12,37} Eles propuseram a possibilidade de o desenvolvimento da RE aumentar com o tamanho do tumor.³⁸ Pacientes com estágio T4 tiveram significativamente mais chances de apresentar RE do que aqueles com lesões menos graves (T1-3).¹⁵ Markou et al. também verificaram que tumores T3 grandes (> 4 cm) ou T4 pequenos (< 2 cm) podem ter maior taxa de RE.¹² Embora vários autores tenham relatado que o tamanho do tumor contribuiu para a RE, outros não relataram qualquer efeito.^{9,31,39} Keim et al. relataram que não há correlação significativa em pacientes com tumores pequenos, intermediários e grandes.^{30,39} Petrovic et al. verificaram que não houve diferença significativa entre os pacientes com tumores T3 e T4.⁹ Nossos resultados mostraram que a taxa de RE nos estágios T1-2 e T3-4 foi de 3,0% e 11,6%, respectivamente. Os pacientes com estágio tumoral mais alto (T3-4) apresentaram taxa significativamente maior de RE.

Atualmente, o estado nodal está bem estabelecido como um importante fator prognóstico quando o tumor está localizado na laringe.^{5,9} A drenagem linfática da laringe é estudada há muitos anos. É amplamente reconhecido que os linfonodos de alto risco são frequentemente das cadeias pré-traqueais e paratraqueais. Eles raramente são palpáveis e, inicialmente, não causam rouquidão e dor; muitos pacientes não recebem tratamento até que a doença atinja estágio avançado, com sintomas de obstrução das vias aéreas.⁴⁰ Muitos autores propuseram que esses linfonodos metastáticos (LNM) fossem considerados um fator que influencia a RE.^{8,9,41} Isso, por sua vez, parece influenciar a incidência de traqueotomia de emergência. Ou seja, aqueles pacientes que precisam de TPO apresentam maiores taxas de LNM paratraqueais ocultos. Considerando o padrão de metástase linfática, a remoção dos linfonodos pré-traqueais e paratraqueais deve ser feita para evitar a RE. Em nosso estudo, 1.545 pacientes com doença N0 tiveram 105 recidivas (6,8%), enquanto 1.009 pacientes com doença N+ tiveram 110 recidivas (10,9%). No entanto, esse resultado não foi estatisticamente significativo. Simultaneamente, verificamos que a taxa de LNM paratraqueal foi maior nos pacientes com RE (17,5% vs. 8,4%), mas não foi observada correlação significativa entre eles.

A traqueotomia de emergência antes da laringectomia tem sido associada a um aumento da incidência de RE.^{8,31} A taxa de RE em pacientes submetidos a TPO variou de 8% a 41% em estudos anteriores.⁴² De acordo com a hipótese de implantação de células tumorais, as células cancerígenas desalojadas têm chance de se implantar no tecido da ferida traqueal.^{16,43} Por outro lado, alguns autores não observaram qualquer correlação.^{13,44} Eles consideraram que o implante mecânico de células tumorais era menos provável, porque margens suficientes poderiam ser obtidas em um LT de campo amplo, adequadamente feita, como feito na maioria dos hospitais.⁸ Assim, alguma atenção se concentrou em outros mecanismos, como o LNM paratraqueal, a presença de linfonodo de Delphian e a disseminação de células tumorais por todo o tecido paratraqueal e pela glândula tireoide. Por exemplo, Rockley et al. verificaram que pacientes submetidos a TPO tinham doença mais avançada e podem ter uma taxa mais alta de LNM paratraqueal oculto, o que aumentou o risco de RE.¹⁴ Devido à inflamação e fibrose dos tecidos ao redor das anastomoses causadas pela TPO, é difícil fazer a dissecação dos linfonodos paratraqueais na prática

clínica. Portanto, isso também pode explicar o motivo pelo qual os pacientes submetidos à TPO apresentam uma taxa mais elevada de RE. Nossos resultados apoiam uma forte correlação entre TPO e RE.

A RT é frequentemente usada para o tratamento da RE. Algumas investigações demonstraram a utilidade da RT pré-operatória, inclusive o estoma traqueal e o mediastino superior no campo da irradiação.⁴⁵ Além disso, vários autores verificaram que a incidência de RE foi significativamente menor nos pacientes submetidos a RT no pós-operatório e propuseram que a RT pós-operatória pode ser uma vantagem na prevenção da recorrência.^{9,46,47} Sartini et al. sugeriram que a RT pós-operatória deve ser feita quando as margens cirúrgicas estiverem comprometidas e muito finas e a presença de LNM for demonstrada.¹⁷ Entretanto, os resultados de nosso estudo parecem controversos: não há uma associação entre RE e RT pré e pós-operatória. Esperamos obter mais informações de grandes amostras de estudos para uma melhor compreensão e precisão da autenticação em um futuro próximo.

Os resultados deste estudo devem ser interpretados com cautela devido a algumas limitações. Primeiro, a natureza retrospectiva dos estudos incluídos é claramente uma limitação. Esses estudos também não são a evidência de uma alta qualidade e podem levar a achados menos importantes. Segundo, a maioria desses estudos foi feita em países europeus e asiáticos, o que pode não refletir a situação real. Além disso, a publicação é uma das principais preocupações de todas as formas de metanálise e os resultados positivos tendem a ser aceitos pelos periódicos, enquanto os resultados negativos são frequentemente rejeitados ou nem mesmo submetidos. Embora este estudo não apoie o viés de publicação, deve-se notar que não foi possível excluir completamente os vieses. Por exemplo, este estudo foi restrito a artigos escritos apenas em inglês, o que provavelmente levou a viés de idioma ou cultural. Entretanto, alguns autores sugerem que excluir estudos publicados em outros idiomas além do inglês geralmente tem pouco efeito nas estimativas de efeito.⁴⁸ Embora duas metanálises tenham sido publicadas sobre esse tópico,^{47,48} este estudo é diferente delas. Consideramos que uma pesquisa incluiu um número insuficiente de estudos⁴⁷ e a outra se concentrou nos fatores de risco naqueles pacientes submetidos à LT ou laringectomia parcial.⁴⁸ Mais pesquisas são necessárias para determinar o impacto da restrição de idioma.

Conclusão

A RE após LT continua a ser um problema difícil para cirurgias de cabeça e pescoço. Quando a RE está presente, o prognóstico é ruim. A etiologia da RE após a LT é multifatorial e a identificação de fatores de alto risco é imprescindível. Nossos resultados mostraram que o subsítio do tumor, estágio T e TPO foram os fatores de risco associados à maior incidência de RE. Este estudo será ainda mais atual quando novas e fortes evidências estiverem disponíveis.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Financiamento

Este trabalho foi financiado pelo Baiqianwan Talent Project (Tipo C, n.º. 6) e pelo Natural Science Foundation of Liaoning Province (n.º. 20180530038).

Referências

1. Lin HW, Bhattacharyya N. Staging and survival analysis for nonsquamous cell carcinomas of the larynx. *Laryngoscope*. 2008;118:1003-13.
2. Shah JP, Karnell LH, Hoffman HT, Ariyan S, Brown GS, Fee WE, et al. Patterns of care for cancer of the larynx in the United States. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997;123:475-83.
3. van der Putten L, de Bree R, Kuik DJ, Rietveld DH, Buter J, Eerenstein SE, et al. Salvage laryngectomy: oncological and functional outcome. *Oral Oncol*. 2011;47:296-301.
4. Liang JW, Li ZD, Li SC, Fang FQ, Zhao YJ, Li YG. Pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy: A systematic review and meta-analysis of risk factors. *Auris Nasus Larynx*. 2015;42:353-9.
5. Pezier TF, Nixon IJ, Joshi A, Pang L, Guerrero-Urbano T, Oakley R, et al. Pre-operative tracheostomy does not impact on stomal recurrence and overall survival in patients undergoing primary laryngectomy. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270:1729-35.
6. Ampil F, Ghali G, Caldito G, Baluna R. Post-laryngectomy stomal cancer recurrences, re-treatment decisions and outcomes: Case series. *J Craniomaxillofac Surg*. 2009;37:349-51.
7. Santoro R, Franchi A, Tempesti C, Sardi I, Polli G. Stomal recurrence following total laryngectomy: clinical and molecular analysis of a series. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2003;594-9, 112.
8. Imauchi Y, Ito K, Takasago E, Nibu K, Sugawara M, Ichimura K. Stomal recurrence after total laryngectomy for squamous cell carcinoma of the larynx. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126:63-6.
9. Petrovic Z, Djordjevic V. Stomal recurrence after primary total laryngectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29:270-3.
10. Hassanabadi MS, Shadabi S, Sadr-Hosseini SM, Zarandi MM. Assessment of the recurrence rate of laryngeal cancer in tracheostoma in patients undergoing laryngectomy. *J Med Sci*. 2007;7:630-4.
11. Zhao H, Ren J, Zhuo X, Ye H, Zou J, Liu S. Stomal recurrence after total laryngectomy: a clinicopathological multivariate analysis. *Am J Clin Oncol*. 2009;32:154-7.
12. Markou K, Goudakos J, Triaridis S, Konstantinidis J, Vital V, Nikolaou A. The role of tumor size and patient's age as prognostic factors in laryngeal cancer. *Hippokratia*. 2011;15:75-80.
13. Mantravadi R, Katz AM, Skolnik EM, Becker S, Freehling DJ, Friedman M. Stomal recurrence. A critical analysis of risk factors. *Arch Otolaryngol*. 1981;107:735-8.
14. Rockley TJ, Powell J, Robin PE, Reid AP. Post-laryngectomy stomal recurrence: tumour implantation or paratracheal lymphatic metastasis? *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991;16:43-7.
15. Rubin J, Johnson JT, Myers EN. Stomal recurrence after laryngectomy: interrelated risk factor study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1990;103:805-12.
16. Halfpenny W, McGurk M. Stomal recurrence following temporary tracheostomy. *J Laryngol Otol*. 2001;115:202-4.
17. Sartini AL, Fava AS, de Faria PH. Surgical stoma recurrence after total laryngectomy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2007;73:80-6.
18. Komiyama S, Watanabe H, Yanagita T, Kuwano M, Hiroto I. Inhibition of stomal recurrence in laryngectomy with preoperative far therapy. A statistical evaluation. *Auris Nasus Larynx*. 1984;11:43-9.

19. Yuen AP, Wei WI, Ho WK, Hui Y. Risk factors of tracheostomal recurrence after laryngectomy for laryngeal carcinoma. *Am J Surg.* 1996;172:263–6.
20. Markou KD, Vlachtsis KC, Nikolaou AC, Petridis DG, Kouloulas AI, Daniilidis IC. Incidence and predisposing factors of pharyngocutaneous fistula formation after total laryngectomy. Is there a relationship with tumor recurrence? *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2004;261:61–7.
21. Zbären P, Greiner R, Kengelbacher M. Stoma recurrence after laryngectomy: an analysis of risk factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;114:569–75.
22. Reddy SP, Narayana A, Melian E, Kathuria S, Leman C, Emami B. Stomal recurrence in patients with T1 glottic cancer after salvage laryngectomy for radiotherapy failures: role of p53 overexpression and subglottic extension. *Am J Clin Oncol.* 2001;24:124–7.
23. Wang ZY, Li ZQ, Ji H, Chen W, Wu KM, Zhu MH, et al. Influence of risk factors on stomal recurrence after total laryngectomy for laryngeal carcinomas: a meta-analysis. *J Cancer Res Ther.* 2017;13:856–61.
24. Mei J, Huang Z, Wu K, Zhao Y, Yang J, Liu Y. Risk factors of stomal recurrence after laryngectomy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126:654–68.
25. Ramakrishnan Y, Drinnan M, Kwong FN, Grant DG, Mehanna H, Jaones T, et al. Oncologic outcomes of transoral laser microsurgery for radiorecurrent laryngeal carcinoma: a systematic review and meta-analysis of English-language literature. *Head Neck.* 2014;36:280–5.
26. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50:1088–101.
27. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629–34.
28. Brandstorp-Boesen J, Sørum Falk R, Folkvard Evensen J, Boysen M, Brøndbo K. Risk of Recurrence in Laryngeal Cancer. *PLoS One.* 2016;11:e0164068.
29. Fagan JJ, Looock JW. Tracheostomy and peristomal recurrence. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21:328–30.
30. Yotakis J, Davris S, Kontozoglou T, Adamopoulos G. Evaluation of risk factors for stomal recurrence after total laryngectomy. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1996;21:135–8.
31. Esteban F, Moreno JA, Delgado-Rodriguez M, Mochon A. Risk factors involved in stomal recurrence following laryngectomy. *J Laryngol Otol.* 1993;107:527–31.
32. Hosal IN, Onerci M, Turan E. Peristomal recurrence. *Am J Otolaryngol.* 1993;14:206–8.
33. Kowalski LP, Rinaldo A, Robbins KT, Pellitteri PK, Shaha AR, Weber RS, et al. Stomal recurrence: pathophysiology, treatment and prevention. *Acta Otolaryngol.* 2003;123:421–32.
34. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer.* 2001;94:153–6.
35. Sisson GA, Bytell DE, Becker SP. Mediastinal dissection indications and newer techniques. *Laryngoscope.* 1977;87:751–9.
36. León X, Quer M, Burgués J, Abelló P, Vega M, de Andrés L. Prevention of stomal recurrence. *Head Neck.* 1996;18:54–9.
37. Gallo O, Sarno A, Baroncelli R, Bruschini L, Boddi V. Multivariate analysis of prognostic factors in T3 N0 laryngeal carcinoma treated with total laryngectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;128:654–62.
38. Bonneau RA, Lehman RH. Stomal recurrence following laryngectomy. *Arch Otolaryngol.* 1975;101:408–12.
39. Keim WF, Shapiro MJ, Rosin HD. Study of postlaryngectomy stomal recurrence. *Arch Otolaryngol.* 1965;81:183–6.
40. Shaha AR, Shah JP. Carcinoma of the subglottic larynx. *Am J Surg.* 1982;144:456–8.
41. Weber RS, Marvel J, Smith P, Hankins P, Wolf P, Goepfert H. Paracheal lymph node dissection for carcinoma of the larynx, hypopharynx, and cervical esophagus. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;108:11–7.
42. Breneman JC, Bradshaw A, Gluckman J, Aron BS. Prevention of stomal recurrence in patients requiring emergency tracheotomy for advanced laryngeal and pharyngeal tumors. *Cancer.* 1988;62:802–5.
43. Esteller E, Agüero A, Martel M, López M, Quer M, León X. Stomal recurrence in head and neck cancer patients with temporary tracheostomy. *Auris Nasus Larynx.* 2014;41:467–70.
44. Modlin B, Ogura JH. Post-laryngectomy tracheal stomal recurrence. *Laryngoscope.* 1969;79:239–50.
45. Tong D, Moss WT, Stevens KR Jr. Elective irradiation of the lower cervical region in patients at risk for recurrent cancer at the tracheal stoma. *Radiology.* 1997;124:809–11.
46. Mirimanoff RO, Wang CC, Doppke KP. Combined surgery and postoperative radiation therapy for advanced laryngeal and hypopharyngeal carcinomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985;11:499–504.
47. Barr GD, Robertson AG, Liu KC. Stomal recurrence: a separate entity? *J Surg Oncol.* 1990;44:176–9.
48. Jüni P, Holenstein F, Sterne J, Bartlett C, Egger M. Direction and impact of language bias in meta-analyses of controlled trials: empirical study. *Int J Epidemiol.* 2002;31:115–23.