

Tratamento do carcinoma in situ da laringe: Cirurgia versus radioterapia

Artigo Original

Autores

Joselina Antunes

Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca

Débora Gonçalves

Serviço de Otorrinolaringologia, Centro Hospitalar de Entre Douro e Vouga

Luís Rodrigues

Serviço de Otorrinolaringologia, Hospital Beatriz Ângelo

Sara Ramalho

Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

Pedro Montalvão

Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

Miguel Magalhães

Serviço de Otorrinolaringologia, Instituto Português de Oncologia de Lisboa

Correspondência:

Joselina Antunes
Serviço de Otorrinolaringologia,
Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, IC19
2720-276 Amadora
Portugal
joselinarant@gmail.com

Artigo recebido a 5 de Maio 2022.
Aceite para publicação a 13 de Junho de 2022.

Resumo

Objectivos: Avaliar resultados de diferentes modalidades de tratamento do carcinoma pavimento-celular (CPC) *in situ* da laringe.

Métodos: Estudo observacional de doentes seguidos no Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa. O estudo incluiu um conjunto de doentes com diagnóstico de CPC *in situ* da laringe, diagnosticado entre 2006 e 2018 e tratado com recurso a cirurgia ou radioterapia (RT).

Resultados: O estudo incluiu um total de 59 doentes, tendo sido submetidos a cirurgia 46 doentes e a RT os restantes 13 doentes. Foi feito um *follow up* mediano de 63,0 meses (30,0-97,0), tendo-se observado recidiva da doença em 25,4% da população total, 26,1% daqueles submetidos a cirurgia e 23,1% dos submetidos a RT. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas de recidiva entre tratamentos.

Conclusões: Na população descrita, as modalidades de tratamento proporcionam um bom controlo da doença, sem diferenças significativas entre si.

Palavras-chave: Carcioma pavimento-celular; Cirurgia; Laringe; Radioterapia

Introdução

Vários estudos apontam para que as vias da carcinogénese tradicionalmente aceites, passando por um processo gradual com progressivo acumulo de alterações genéticas, não serão as mesmas que estão envolvidas no surgimento das lesões pré-malignas¹. Apesar disto, sabe-se que clinicamente, o risco de transformação maligna aumenta com o aumento do grau de displasia, mas de uma forma imprevisível. Van Hulst *et al.* desenvolveram uma revisão sistemática da literatura que avalia a correlação entre o grau de displasia e o desenvolvimento de carcinoma pavimento-celular (CPC) laríngeo². Os autores verificaram intervalos muito grandes nas taxas de transformação maligna, nomeadamente, encontraram na literatura

que esta ocorria em 0-41,7% das displasias ligeiras, 0-48,0% das displasias moderadas, 14,3-44,4% das displasias graves e 11,1-75% dos carcinomas *in situ*². O descrito, tem dificultado a criação de sistemas de estratificação de lesões pré-malignas que permitam prever a transformação maligna^{1,3}.

Existem várias escalas para classificação de lesões pré-malignas, cujo objetivo primário é antever o resultado clínico final¹. O carcinoma *in situ* da laringe faz parte do um espectro de lesões pré-malignas. Histologicamente, é caracterizada por alterações estruturais e celulares (displasia) típicas do carcinoma que envolvem a totalidade da mucosa, mas sem envolvimento da membrana basal (carcinoma intra-epitelial)^{4,5}.

A etiopatogenia da displasia e carcinoma pavimento-celular (CPC) laríngeo é multifatorial. Os fatores isolados mais importantes são os hábitos tabágicos e alcoólicos, sendo sinérgicos¹.

A displasia laríngeo ocorre mais frequentemente ao nível glótico, sendo que neste caso, manifesta-se mais frequentemente por disфонia. Quando surge na supraglote ou subglote, é mais frequentemente assintomática. O aspeto macroscópico é variável e não específico, podendo surgir como hiperqueratose, leucoplasia, eritroleucoplasia, eritroplasia ou até lesões exofíticas¹. A videoestroboscopia laríngeo ou a endoscopia com recurso a *Narrow Band Imaging* ou a *Professional Image Enhancement System*, não permitem obter o diagnóstico definitivo das lesões, mas auxiliam na diferenciação entre lesões não invasivas ou de baixo grau e invasivas ou de alto grau³. Dada ausência de características patognomónicas de displasia ao exame objetivo, o seu diagnóstico apenas é possível após avaliação histológica^{1,3}.

As opções recomendadas para o tratamento do carcinoma laríngeo *in situ*, compreendem a ressecção cirúrgica ou a radioterapia (RT), sendo dada preferência à primeira⁶. Estas recomendações têm por base os resultados de vários estudos realizados para carcinoma invasivo da laringe em estadio precoce. O

referido, é justificado pelo facto dos estudos desenvolvidos para avaliar o tratamento de lesões pré-malignas laríngeas descreverem diversas opções de tratamento adotadas, falta de clareza dos tratamentos e até dos regimes de seguimento após o tratamento³. Alguns trabalhos descrevem boas taxas de controlo do carcinoma *in situ* laríngeo a nível local com recurso a cirurgia ou a RT, sem diferenças estatisticamente significativas entre opções de tratamento^{5,7,8}. O tratamento cirúrgico continua a ser a primeira opção para a maioria dos autores, mantendo-se as indicações para RT controversas. Aquelas que parecem ser mais amplamente aceites, são a presença de múltiplas recidivas da doença, manutenção de hábitos tabágicos e incapacidade para o seu abandono, alto risco anestésico, lesões dispersas e múltiplas ou preferência do doente³.

O objetivo deste estudo é, numa população com diagnóstico de carcinoma *in situ* da laringe, determinar dados demográficos, particularidades clínicas, comparar tratamentos cirúrgico e RT no que toca a taxas de recidiva e sobrevida.

Material e Métodos

Foi desenvolvido um estudo observacional retrospectivo que incluiu doentes seguidos em consulta externa do Instituto Português de Oncologia (IPO) de Lisboa entre 2006 e 2021. Todos os doentes foram submetidos a laringoscopia direta com biópsia incisional ou excisional no bloco operatório, com recurso a anestesia geral, entre 2006 e 2018. O diagnóstico de carcinoma *in situ* da laringe foi revisto através da avaliação anatomopatológica de lâminas, no IPO de Lisboa. Todos os doentes foram tratados através de excisão cirúrgica ou RT. Os doentes submetidos a biópsia excisional e aqueles submetidos a biópsia incisional seguida de cirurgia com instrumentos frios ou com recurso a laser CO₂, foram incluídos no grupo de doentes tratados cirurgicamente. A um subgrupo de doentes submetidos a biópsia incisional foi oferecido o tratamento com recurso a RT, nomeadamente aqueles

com lesões dispersas por uma área mais extensa, fatores anatómicos (má exposição glótica), alto risco anestésico ou preferência do doente.

Foram selecionados doentes que cumpriam um conjunto de critérios de inclusão, nomeadamente: diagnóstico de carcinoma *in situ* através de biópsia; reavaliação das lâminas por anatomopatologista no IPO de Lisboa; tratamento cirúrgico ou RT; seguimento regular com documentação da laringoscopia em consultas de otorrinolaringologia no IPO Lisboa; *follow up* de pelo menos 36 meses.

Foram excluídos os doentes com antecedentes de lesões pré-malignas ou malignas da laringe, antecedentes de RT do pescoço, aqueles com revisão de lâminas da biópsia no IPO de Lisboa com diagnóstico diferente de carcinoma *in situ*, aqueles que recusaram o tratamento ou com perda de *follow up*.

A análise estatística foi efectuada com recurso ao *software SPSS* versão 26.0 (*International Business Machines Corporation*, EUA). Os resultados estão apresentados sob a forma de mediana (percentis 25-75). De forma a efetuar comparação entre grupos, foram utilizados os testes de Mann Whitney e de qui-quadrado. O nível de significância estatística utilizado de $p < 0,05$.

Resultados

O estudo incluiu um total de 59 doentes, 52 homens (88,1%) e 7 mulheres (11,9%), com idade mediana de 65,5 anos (58,8-70,0). Foram identificados hábitos tabágicos em 84,6% da população, com uma carga tabágica mediana de 45,0 unidades maço-ano (20,0-70,0) e 82,5% apresentava hábitos alcoólicos.

O local da laringe onde mais frequentemente foi identificado o carcinoma *in situ* foi a glote,

Tabela 1

Dados demográficos, características e localização do carcinoma *in situ* e tipo de tratamento escolhido da população total

Variável	Frequência (número)	Percentagem do total (%)
Género		
Feminino	7	11,9
Masculino	52	88,1
Hábitos		
Tabágicos	50	84,6
Alcoólicos	49	82,5
Tabágicos + alcoólicos	40	67,5
Aspecto macroscópico		
Eritroplasia	4	7,5
Eritroleucoplasia	8	13,2
Hiperqueratose	6	9,4
Leucoplasia	21	35,8
Lesão exofítica	20	33,9
Localização na laringe		
Supraglote	2	3,4
Glote	57	96,6
Localização na glote		
Comissura anterior	15	25,0
2 Cordas vocais	19	32,1
Tratamento		
Cirúrgico	44	74,6
Instrumentos frios	20	33,9
Laser CO2	24	40,7
RT	15	25,4

CO2 Dióxido de carbono; RT radioterapia

em 96,6% dos casos, seguindo-se a supraglote em 3,4%. O aspeto macroscópico observado do carcinoma *in situ* foi muito variável, sendo a descrição mais frequentemente feita a de leucoplasia em 35,8% dos casos, seguida de lesão exofítica em 33,9%, eritroleucoplasia em 13,2%, hiperqueratose em 9,4% e eritroplasia em 7,5%. No grupo de doentes em que o carcinoma *in situ* se localizava na glote, observou-se envolvimento da comissura anterior em 25,0% dos doentes e das duas cordas vocais em 32,1%.

Foram submetidos a cirurgia 74,6% da população total (44 doentes), 54,5% destes (24 doentes) com recurso a laser CO2 e os restantes 20 doentes com recurso a instrumentos frios. Os restantes 15 doentes (25,4%) foram submetidos a RT, com uma dose mediana de 63,0 Gy (63,0-65,8).

Os dados demográficos, características e localização do carcinoma *in situ* e tipo de tratamento utilizado do grupo total de doentes selecionado, encontram-se na tabela 1.

Foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre grupos submetidos a diferentes tratamentos, no que respeita aos hábitos. Observam-se hábitos alcoólicos numa percentagem maior da população submetida a cirurgia, verificando-se em 90,0% daqueles submetidos a cirurgia *versus* 60,0% dos submetidos a RT ($p=0,033$), e ainda na sobreposição de hábitos alcoólicos com os tabágicos, observados em 76,7% daqueles submetidos a cirurgia *versus* 40,0% dos submetidos a RT ($p=0,034$). Não foram observadas outras diferenças estatisticamente significativas entre grupos submetidos a diferentes tratamentos, no que diz respeito

Tabela 2

Dados demográficos, características e localização do carcinoma *in situ* e taxas de recidiva da população total, dos 2 subgrupos de doentes criados de acordo com o tipo de tratamento efetuado e comparação de dados entre estes dois subgrupos

Variável	População total n= 59	Cirurgia n= 44	RT n= 15	Valor p
Género				
Feminino (%)	11,9	11,4	13,3	0,064
Masculino (%)	88,1	84,1	86,7	
Idade (anos)	65,5 (58,8-70,0)	65,0 (58,0-69,0)	70,0 (63,0-78,0)	0,886
Hábitos				
Tabágicos (%)	84,6	87,8	72,7	0,223
Alcoólicos (%)	82,5	90,0	60,0	0,033
Tabágicos + alcoólicos (%)	67,5	76,7	40,0	0,034
Aspetto macroscópico				
Eritroplasia (%)	7,5	10,0	0,0	0,166
Eritroleucoplasia (%)	13,2	10,0	23,1	
Hiperqueratose (%)	9,4	12,5	0,0	
Leucoplasia (%)	35,8	37,5	30,8	
Lesão exofítica (%)	33,9	30,0	46,2	
Localização na laringe				
Supraglote (%)	3,4	2,3	6,7	0,421
Glote (%)	96,6	97,7	93,3	
Localização na glote				
Comissura anterior (%)	25,0	20,5	38,5	0,200
2 Cordas vocais (%)	32,1	25,0	53,8	0,055
Recidiva (%)	25,4	27,3	20,0	0,580
Tempo até recidiva (meses)	22,0 (14,0-27,0)	23,0 (14,75-27,0)	20,0 (11,0-60,0)	0,885

RT radioterapia

a dados demográficos e características e localização do carcinoma *in situ*.

Os dados demográficos, características e localização do carcinoma *in situ* e taxas de recidiva da doença da população total e subgrupos de doentes submetidos a diferentes tratamentos, encontram-se na tabela 2.

Foi feito um *follow up* mediano de 63,0 meses (30,0-97,0), tendo-se observado recidiva da doença em 15 doentes, 27,3% daqueles submetidos a cirurgia e 20,0% dos submetidos a RT. O tempo mediano até a recidiva foi de 22,0 meses (14,0-27,0). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas taxas e tempo até recidiva entre grupos submetidos a cirurgia *versus* RT. A taxa de controlo local da doença a 3 e a 5 anos é de 78,2% e 71,4%, respetivamente, sem diferenças estatisticamente significativas entre subgrupos submetidos a diferentes tratamentos. Nenhum doente teve recidiva regional ou à distância. Nas figuras 1 e 2 é possível observar as curvas de sobrevivência livre de doença a 3 e 5 anos, respetivamente, de acordo com o tipo de tratamento utilizado. O tratamento preferencial da recidiva foi a cirurgia, efetuada em 14 dos 15 doentes que tiveram recidiva (93,3%), nomeadamente em todos aqueles submetidos a RT como tratamento inicial e a 91,7% daqueles submetidos a cirurgia primariamente. Foi oferecida RT a 1 dos doentes que teve recidiva,

submetido a cirurgia como tratamento primário.

A sobrevida relacionada com a doença e a global a 5 anos são de 100,0% e 82,2% respetivamente. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na sobrevida relacionada com a doença e global entre subgrupos submetidos a cirurgia *versus* RT. Oito doentes (13,6%) tiveram diagnóstico de um segundo tumor primário, quatro deles localizados no pulmão, dois na cavidade oral, um na orofaringe e outro no cólon.

Discussão

A laringe é um dos locais da cabeça e pescoço onde mais frequentemente é diagnosticado o carcinoma *in situ*, com uma incidência crescente^{9,10}.

Os resultados deste estudo mostram que a incidência do carcinoma *in situ* da laringe é superior no sexo masculino, de 7,4:1. Estes resultados vão ao encontro daquilo que é encontrado na literatura, com dados relativos aos Estados Unidos da América a descreverem uma incidência de 5,2 vezes superior no sexo masculino^{9,10}, e na Alemanha a descreverem uma incidência de seis vezes superior neste sexo¹⁰. Esta diferença poderá estar relacionada com a desigual exposição a carcinogénios, nomeadamente no que diz respeito à exposição a hábitos tabágicos e alcoólicos^{11,12}. A idade mediana da população incluída neste

Figura 1 e 2

Sobrevida livre de doença a 3 e 5 anos, de acordo com o tratamento com recurso a cirurgia ou RT

Figura 1

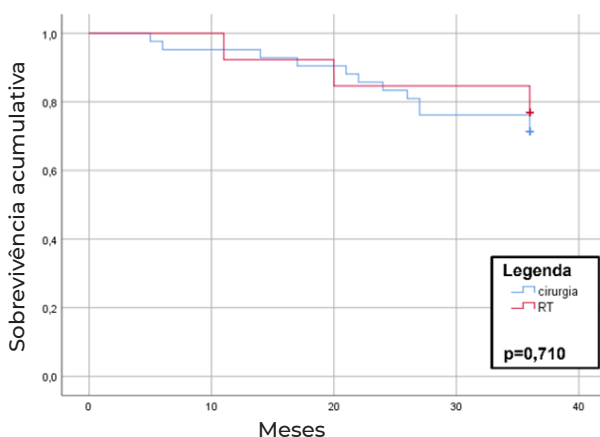
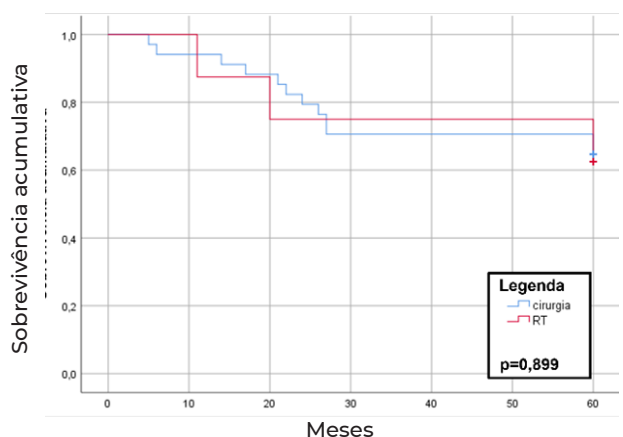


Figura 2



estudo foi de 65,5 anos (58,8-70,0), semelhante à descrita na literatura^{5,10}.

Os principais fatores etiopatogénicos do carcinoma *in situ* laríngeo são os hábitos tabágicos e alcoólicos, tendo efeito sinérgico entre si¹. Mais de 80% da população neste estudo apresentava hábitos tabágicos ou alcoólicos, e 67,5% da mesma apresentava estes dois hábitos de forma concomitante.

Quando o carcinoma *in situ* se localiza na supraglote ou suglote é mais frequentemente assintomático. O descrito, leva a que a observação direta da laringe seja muitas vezes adiada até ao surgimento de sintomas, altura em que a lesão será provavelmente mais extensa/maligna¹. Esta poderá ser uma justificação para o facto de os carcinomas *in situ* laríngeos serem muito mais frequentemente diagnosticados na glote, localização que se associa frequentemente a disфонia, e que, portanto, motiva o doente a procurar avaliação mais precoce^{1,10}. Neste estudo, 96,6% dos carcinomas *in situ* tinham uma localização glótica.

Neste estudo, o aspeto macroscópico mais frequentemente identificado foi leucoplasia (35,8%), seguida de lesão exofítica (33,9%), eritroleucoplasia (13,2%), hiperqueratose (9,4%) e por fim eritroplasia (7,5%). Sabe-se que não existe um aspeto macroscópico específico para carcinoma *in situ*, encontrando-se descrito na literatura de forma variável como hiperqueratose, leucoplasia, eritroleucoplasia, eritroplasia ou lesões exofíticas¹. Apesar de frequentemente surgir sob a forma de leucoplasia, este tipo de alteração macroscópica pode ter diferentes tipos de caracterização histológica. Isenberg *et al.* avaliou histologicamente 2188 leucoplasias laríngeas, identificando ausência de displasia em 53,6%, displasia ligeira/moderada em 33,5% e carcinoma *in situ* em 15,2%¹³.

A escolha do tratamento das lesões precursoras malignas laríngeas, onde se insere o carcinoma *in situ*, é ainda controversa. A maioria do conhecimento que se tem sobre o tratamento deste tipo de lesões, baseia-se em estudos sobre carcinomas laríngeos invasivos

em estadio precoce (T1-T2). Pelo referido, e até que exista mais informação sobre o tratamento das lesões pré-malignas laríngeas, é indicado o mesmo tipo de tratamento que aquele que se sabe ser eficaz no tratamento do carcinoma invasivo em estadio precoce, esperando que o resultado seja semelhante³. As normas de orientação clínica da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomendam como opções terapêuticas para o carcinoma *in situ* da laringe a ressecção cirúrgica da lesão ou a RT, dando preferência à primeira opção, tendo por base estudos sobre eficácia do tratamento em carcinomas da laringe em estadios T1-T2^{6,14,15}. Vários autores defendem iguais resultados terapêuticos com recurso a cirurgia ou RT no tratamento do carcinoma *in situ* da laringe^{5,7}. De forma a fazer a comparação entre o tratamento com recurso a ressecção cirúrgica com a utilização de RT, a população total foi dividida em dois grupos de acordo com o tratamento a que foram submetidos. Um percentagem maioritária dos doentes foram submetidos a cirurgia (74,6% da população), o que segue as recomendações da NCCN. Aos doentes com lesões dispersas por uma área mais extensa, fatores anatómicos (má exposição glótica), alto risco anestésico ou preferência do doente por RT, foi proposto este último tratamento. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas no que diz respeito a características demográficas (sexo ou idade), localização do carcinoma na laringe ou na glote, ou no aspeto macroscópico da lesão entre os dois grupos. Quando comparadas taxas de recidiva ou no tempo até recidiva, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre grupos de doentes tratados com recurso a ressecção cirúrgica e aqueles tratados com RT. O referido vai ao encontro do que se encontra descrito na literatura^{3,5,7}.

A sobrevida relacionada com o carcinoma *in situ* laríngeo é bastante alta. Os casos de mortalidade parecem estar associados a transformação maligna^{5,7}. A maioria dos doentes com este tipo de lesões pré-malignas são grandes fumadores e com hábitos

alcoólicos marcados, para além de alguns terem outras comorbilidades associadas, o que justifica uma mortalidade global mais elevada do que a relacionada com a doença. Pelo referido, são doentes que, por um lado, têm um provável risco anestésico mais elevado, o que será um ponto importante a considerar quando se propõe este tipo de doentes para tratamento cirúrgico. Por outro lado, têm uma maior probabilidade de ter um segundo tumor primário da cabeça e pescoço, o que faz com que a utilização de RT como tratamento primário do carcinoma *in situ* laríngeo, possa limitar a utilização subsequente deste tipo de tratamento num segundo tumor da cabeça e pescoço⁷.

Conclusão

Na população descrita, o tratamento do carcinoma *in situ* laríngeo com recurso a cirurgia com laser ou instrumentos frios, assim como com RT associou-se a boas taxas de controlo local da doença a 3 e a 5 anos, sem diferenças estatisticamente significativas entre modalidades de tratamento. Uma vez que as opções terapêuticas têm iguais taxas de controlo local da doença, a escolha do tratamento primário deverá ter por base contra-indicações, potenciais efeitos adversos e escolha do doente.

Conflito de Interesses

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

Confidencialidade dos dados

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

Proteção de pessoas e animais

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

Financiamento

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

Disponibilidade dos Dados científicos

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

Referências bibliográficas

- 1-Odell E, Eckel HE, Simo R, Quer M, Paleri V, Klussmann JP. et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part I: aetiology and pathological classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Jun;278(6):1717-1722. doi: 10.1007/s00405-020-06403-y.
- 2-van Hulst AM, Kroon W, van der Linden ES, Nagtzaam L, Ottenhof SR, Wegner I, Gunning AC. et al. Grade of dysplasia and malignant transformation in adults with premalignant laryngeal lesions. *Head Neck.* 2016 Apr;38 Suppl 1:E2284-90. doi: 10.1002/hed.24185.
- 3-Eckel HE, Simo R, Quer M, Odell E, Paleri V, Klussmann JP. et al. European Laryngological Society position paper on laryngeal dysplasia Part II: diagnosis, treatment, and follow-up. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021 Jun;278(6):1723-1732. doi: 10.1007/s00405-020-06406-9.
- 4-Wenig BM. Neoplasms of the Larynx and Trachea. In Wenig BM. *Atlas of Head and Neck Pathology*, 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.694-800.
- 5-Le QT, Takamiya R, Shu HK, Smitt M, Singer M, Terris DJ. et al. Treatment results of carcinoma *in situ* of the glottis: na analysis of 82 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000 Nov;126(11):1305-12. doi: 10.1001/archotol.126.11.1305.
- 6-Pfister DG, Spencer S, Adelstein D, Adkins D, Anzai Y, Brizel DM. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Head and Neck Cancers.* Version 1.2021. MS-33-35.
- 7-Nguyen C, Naghibzadeh B, Black MJ, Rochon L, Shenouda G. Carcinoma *in situ* of the glottic larynx: excision or radiation? *Head Neck.* May-Jun 1996;18(3):225-8. doi: 10.1002/(SICI)1097-0347(199605/06)18:3<225::AID-HED3>3.0.CO;2-1.
- 8-Small W Jr, Mittal BB, Brand WN, Shetty RM, Rademaker AW, Beck GG. et al. Role of radiation therapy in the management of carcinoma *in situ* of the larynx. *Laryngoscope.* 1993 Jun;103(6):663-7. doi:10.1288/00005537-199306000-00015.
- 9-Reid BC, Winn DM, Morse DE, Pendry DG. Head and neck *in situ* carcinoma: incidence, trends, and survival. *Oral Oncol.* 2000 Sep;36(5):414-20. doi: 10.1016/s1368-8375(00)00028-2.
- 10-Guntinas-Lichius O, Wendt T, Buentzel J, Esser D, Lochner P, Mueller A. et al. Head and neck *in situ* carcinoma: Survival analysis of the Thuringian cancer registration database. *Oral Oncol.* 2010 Apr;46(4):e5-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2010.01.005.
- 11-Nunes E, Gato I. Programa nacional para a prevenção e controlo do tabagismo 2020. Lisboa: Direção-geral da Saúde; 2021. p. 26-34.
- 12-Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e

nas Dependências: Direção de Serviços de Monitorização e Informação/Divisão de Estatística e Investigação. Relatório Anual 2019: A situação do país em matéria de álcool. 2020. p 17-28.

13-Isenberg JS, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008 Jan;117(1):74-9. doi: 10.1177/000348940811700114.

14-Rödel RM, Steiner W, Müller RM, Kron M, Matthias C. Endoscopic laser surgery of early glottic cancer: involvement of the anterior commissure. *Head Neck*. 2009 May;31(5):583-92. doi:10.1002/hed.20993.

15-Zouhair A, Azria D, Coucke P, Matzinger O, Bron L, Moeckli R. et al. Decreased local control following radiation therapy alone in early-stage glottic carcinoma with anterior commissure extension. *Strahlenther Onkol*. 2004 Feb;180(2):84-90. doi: 10.1007/s00066-004-1164-y.