

Margens cirúrgicas e prognóstico no tratamento do carcinoma da laringe com laser CO₂

Artigo Original

Autores

Pedro Marques Gomes

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Diogo Cunha Cabral

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

José Ferreira Penêda

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

André Alves Carção

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Delfim Duarte

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Gustavo Lopes

Unidade Local de Saúde de Matosinhos – Hospital Pedro Hispano, Portugal

Correspondência:

Pedro Marques Gomes

pedrommarquesgomes@hotmail.com

Artigo recebido a 6 de Março de 2025.

Aceite para publicação a 25 de Maio de 2025.

Resumo

Introdução: O tratamento cirúrgico do carcinoma da laringe evoluiu nas últimas décadas para preservar a função do órgão sem comprometer a segurança oncológica. A microcirurgia transoral com laser CO₂ (mTOL) tem sido amplamente adotada em estádios iniciais do carcinoma da laringe, devido à sua eficácia na ressecção tumoral e preservação do órgão. Contudo, as margens de segurança mais estreitas comparativamente a técnicas abertas podem aumentar o risco de recidiva local, destacando a importância do seguimento rigoroso e da identificação de fatores prognósticos que influenciem o controlo local e a recidiva.

Objetivos: O estudo teve como objetivo identificar fatores prognósticos associados ao controlo local e à recidiva em doentes submetidos a mTOL para o tratamento do carcinoma da laringe.

Material e Métodos: Foram incluídos doentes com carcinoma glótico T1-T2 tratados entre 2013 e 2022. Avaliaram-se variáveis relacionadas com o doente (idade, sexo, comorbidades, biomarcadores), o tumor (extensão, estadiamento, envolvimento da comissura anterior) e o tratamento (margens cirúrgicas, necessidade de terapia adjuvante). O controlo local imediato (CLi) foi definido pela obtenção de margens negativas após mTOL. Considerou-se que houve controlo da doença (CL2) quando a mTOL, como única intervenção terapêutica, foi capaz de alcançar o controlo local, independentemente do número de procedimentos realizados, após um período de pelo menos dois anos desde o primeiro procedimento. A análise estatística incluiu testes univariados e regressão logística binária.

Resultados: Foram analisados 51 doentes (idade média: 64,2 anos), com taxas de CLi e CL2 de 52,9% e 82,4%, respetivamente, e uma taxa de preservação do órgão de 94,1% após dois anos. O CLi esteve significativamente associado a tumores em estágio inicial e sem envolvimento supra/subglótico, com p-valores de 0,005 e 0,033, respetivamente. No que diz respeito ao CL2, este apresentou uma associação significativa com um menor rácio plaqueta/linfócito, ausência de envolvimento da comissura anterior, tumores em estágio inicial e menor consumo de álcool,

com p-valores de 0,049, 0,039, <0,001 e 0,039, respetivamente. A análise de regressão logística binária confirmou estas associações, destacando que o CL1 foi significativamente associado a tumores em estágio inicial (OR: 8,68; IC 95%: 1,35–101,41; p = 0,047), enquanto o CL2 esteve relacionado tanto com tumores em estágio inicial (OR: 57,24; IC 95%: 4,13–793,09; p = 0,003) como com um rácio plaqueta/linfócito mais baixo (OR: 0,99; IC 95%: 0,99–0,999; p = 0,019).

Conclusões: A mTOL demonstrou ser eficaz e segura no tratamento do carcinoma da laringe, com elevadas taxas de controlo da doença e preservação do órgão. Fatores como o estadiamento tumoral e o rácio plaqueta/linfócito mostraram impacto significativo nos outcomes. A avaliação cuidadosa destes fatores pode otimizar o tratamento e o seguimento destes doentes.

Palavras-chave: Microcirurgia transoral com recurso a LASER CO₂, Carcinoma glótico, Controlo local, Recidiva.

Introdução

Nas últimas décadas, o tratamento cirúrgico do carcinoma da laringe tem evoluído no sentido de preservar a função do órgão, não comprometendo a segurança oncológica. A microcirurgia transoral com laser (mTOL), uma abordagem minimamente invasiva, tem sido amplamente adotada em centros especializados, no tratamento dos estadios iniciais do carcinoma da laringe devido à sua eficácia na resseção completa de tumores, assegurando margens livres¹. Contudo, as margens de segurança aceitáveis na laringe após mTOL são mais estreitas em comparação com técnicas abertas, o que pode aumentar o risco de recidiva local e comprometer a preservação do órgão². Este risco reforça a importância de um seguimento rigoroso para a deteção precoce de recidivas e uma gestão adequada das mesmas³.

O controlo local é um dos principais objetivos no tratamento do carcinoma da laringe, uma vez que a recidiva local está associada a piores desfechos, incluindo maior necessidade de tratamentos mais agressivos e redução da esperança e a qualidade de vida³. A identificação de fatores prognósticos que influenciem o controlo local e a recidiva é, assim, essencial para a personalização das

estratégias terapêuticas, permitindo otimizar o tratamento inicial e planear um seguimento mais direcionado⁴. Embora muitos estudos tenham analisado variáveis como características demográficas, biomarcadores pré-operatórios, extensão e estadiamento tumoral, e fatores relacionados com o tratamento, a evidência sobre a mTOL ainda é limitada. Compreender melhor os fatores que afetam o controlo local pode não apenas melhorar os resultados clínicos, mas também reduzir a taxa de recidiva, promovendo um seguimento mais eficaz⁵.

Objetivos

O presente estudo teve como objetivo identificar os fatores prognósticos associados ao controlo local e à recidiva em doentes submetidos a mTOL para o tratamento de carcinoma da laringe.

Material e Métodos

A amostra deste estudo incluiu doentes com carcinoma da laringe, com tumores glóticos T1-T2, operados entre janeiro de 2013 e dezembro de 2022. Os autores avaliaram variáveis relacionadas com o doente, o tumor e o tratamento, numa população acompanhada durante pelo menos dois anos numa única instituição. Os doentes foram submetidos a cirurgia sob anestesia geral. As técnicas de resseção em modo superpulso (2-15 W) foram utilizadas de acordo com as preferências dos cirurgiões. As margens pós-operatórias foram classificadas como positivas, negativas e indeterminadas. Uma margem positiva mostrava infiltração tumoral evidente. Uma margem indeterminada foi definida quando a amostra era insuficiente, quando apresentava carbonização que impedia uma correta avaliação ou quando as células tumorais foram encontradas a uma distância inferior a 2 mm. Uma margem negativa não mostrava infiltração tumoral e as células tumorais encontravam-se a 2 ou mais mm.

As amostras enviadas para o departamento de anatomia patológica foram marcadas e orientadas.

Em cada doente foi avaliada a necessidade de tratamento adjuvante com radioterapia e/ou quimioterapia.

Os desfechos primários do presente estudo foram:

- Controlo local imediato com mTOL (CLi).
- Controlo local com mTOL após 2 anos (CL2).

O CLi foi definido pela obtenção de margens negativas após a mTOL. Considerou-se que houve controlo da doença (CL2) quando a mTOL, como única intervenção terapêutica, foi capaz de alcançar o controlo local, independentemente do número de procedimentos realizados. Por outro lado, considerou-se que não existiu controlo da doença nos casos em que foi necessário tratamento adjuvante devido à persistência de margens positivas ou nos casos em que foi realizada uma conversão para cirurgia radical. Nos casos em que foi necessário tratamento adjuvante devido a fatores de mau prognóstico ou fatores locais da doença (extensão extracapsular na peça do esvaziamento, invasão vascular ou perineural na peça operatória), mas em que as margens obtidas na mTOL foram negativas, considerou-se que existiu controlo da doença.

Variáveis avaliadas:

- Fatores relacionados com o doente: idade, o sexo, consumo excessivo de álcool ($\geq 60\text{g}/\text{dia}$), diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial (HTA), doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) e biomarcadores pré-operatórios (rácio neutrófilo/linfócito, rácio plaqueta/linfócito e contagem absoluta de linfócitos).
- Fatores relacionados com a doença: extensão tumoral (supra e/ou subglótica), envolvimento da comissura anterior, estadiamento T e classificação do tumor (estádios iniciais: pTis, pT1; estágio intermédio: pT2).
- Fatores relacionados com o tratamento: margens positivas/indeterminadas/negativas, necessidade de tratamento adjuvante e taxa de preservação de órgão.

Os antecedentes de HTA, DM e DRGE foram considerados com base nas informações presentes nos diários médicos pré-operatórios dos doentes. Especificamente, um doente foi classificado como portador de cada uma dessas condições sempre que a patologia fosse referida nos registos médicos ou quando o doente estivesse medicado de forma crónica no período anterior à cirurgia. A presença de tratamento farmacológico contínuo ou a menção explícita dessas condições nos diários médicos foi utilizada para a inclusão dos doentes nos respetivos grupos de antecedentes.

A análise estatística foi conduzida utilizando o programa SPSS®, versão 29. Inicialmente, foi realizada uma estatística descritiva para descrever as características da amostra, incluindo a média, o desvio padrão e as proporções das variáveis avaliadas. Em seguida, foi realizada uma análise univariada para identificar associações entre as variáveis. Para as variáveis categóricas, utilizou-se o teste do Qui-quadrado ou o Exato de Fisher. Para variáveis contínuas, aplicou-se o teste t de Student ou o teste de Mann-Whitney, dependendo da distribuição dos dados.

Para a análise multivariada, recorreu-se à regressão logística binária, com o objetivo de identificar os fatores independentes associados ao controlo local imediato e no espaço de tempo definido, considerando as margens positivas/indeterminadas ou negativas. Os resultados foram apresentados em odds ratio (OR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%).

Por fim, utilizou-se o valor de $p < 0,05$ como critério de significância estatística para avaliar a relevância das associações encontradas.

Resultados

A amostra incluiu 51 doentes com carcinoma da laringe tratados com intenção curativa com mTOL. A idade média dos doentes foi de 64,22 anos (DP = 9,17). As características sociodemográficas, tumorais e o tratamento efetuado estão detalhadas na Tabela 1. As taxas de CLi e CL2 para a amostra foram de 52,9% e

Tabela 1
Caraterísticas dos doentes

Variável	Nº de doentes (%)
Caraterísticas sociodemográficas	
Idade	64,22 ± 9,17 (47-81)
Género	
Masculino	49 (96,1)
Feminino	2 (3,9)
HTA	26 (51,0)
DM	12 (23,5)
DRGE	19 (37,3)
Abuso álcool	
< 60 g/dia	36 (70,6)
≥ 60 g/dia	15 (29,4)
Biomarcadores	
Rácio neutrófilo/linfócito	2,82 ± 1,99 (0,58-11,26)
Rácio plaqueta/linfócito	124,16 ± 66,08 (46,73-326,25)
Contagem absoluta de linfócitos	2,10 ± 0,87 (0,74-5,50)
Caraterísticas do tumor	
Envolvimento da supra e/ou subglote	18 (35,3)
Envolvimento da comissura anterior (s/n)	18 (35,3)
Estadiamento pT	
pTis	6 (11,8)
pT1	31 (60,8)
pT2	14 (27,5)
Estadiamento	
Inicial (pTis, pT1)	37 (72,5)
Intermédio (pT2)	14 (27,5)
Tratamento	
Controlo local após a 1ª mTOL	
Margens livres	27 (52,9)
Margens indeterminadas	13 (25,5)
Margens invadidas	11 (21,6)
Tratamento adjuvante	
QTRT	2 (3,9)
RT	7 (13,7)
Controlo local da doença após 2 anos	42 (82,4)
Preservação de órgão após 2 anos	48 (94,1)

82,4%, respetivamente. A taxa de preservação de órgãos após 2 anos foi de 94,1%. Nos doentes que realizaram tratamento adjuvante (n=9, 17,6%), dois obtiveram controlo da doença com mTOL; contudo, devido a fatores de mau prognóstico na peça operatória, foi necessário proceder a esse tratamento. Os sete restantes apresentavam margens positivas.

Na análise univariada, o CLi esteve significativamente associado a tumores em fase inicial (pTis/pT1; p = 0,005) e que não envolviam a região supra e/ou subglótica (p = 0,033). Já o CL2 apresentou associação significativa com um menor rácio plaqueta/linfócito (PLR; p = 0,049), o não envolvimento da região supra e/ou subglótico (p = 0,002),

não envolvimento da comissura anterior (p = 0,039) e com tumor inicial (p < 0,001). Além disso, o abuso de álcool (≥ 60 g/dia) demonstrou ter um impacto significativo no CL2 (p = 0,039). Na regressão logística, o CLi esteve significativamente associado a tumores em fase inicial (OR: 8,68; IC 95%: 1,35–101,41; p = 0,047). O CL2 também esteve significativamente associado a tumores em fase inicial (pTis/T1) (OR: 57,24; IC 95%:

4,13–793,09; p = 0,003), e, correlacionou-se inversamente com o PLR (OR: 0,99; IC 95%: 0,99–0,999; p = 0,019).

Discussão

Os resultados deste estudo destacam a importância da mTOL como uma abordagem eficaz e segura para o tratamento do carcinoma da laringe. A alta taxa de preservação do órgão (94,1%) e o controlo global da doença

Tabela 2
Análise univariada do CLi e CL2

Variável	CLi (%)	p	CL2 (%)	p
Género (m/f)	81,6 versus 50,0	.266	83,7 versus 50,5	.325
HTA (s/n)	76,0 versus 80,8	.679	88,0 versus 76,9	.253
DM (s/n)	66,7 versus 82,1	.227	83,3 versus 82,1	.646
DRGE (s/n)	84,2 versus 75,0	.343	94,7 versus 75,0	.074
Abuso álcool (<60 g/dia vs ≥ 60 g/dia)	75,0 versus 86,7	.300	88,9 versus 63,9	.039
Envolvimento da supra e/ou subglote (s/n)	61,1 versus 87,9	.033	61,1 versus 93,9	.006
Envolvimento da comissura anterior (s/n)	77,8 versus 78,8	.599	66,7 versus 90,9	.039
Estadiamento (inicial/intermédio)	89,2 versus 50,0	.005	97,3 versus 42,9	<.001

Tabela 3
Análise univariada do CLi e CL2

Variável	CLi (r)	p	CL2 (r)	p
Idade	-.044	.759	-.221	.120
Rácio neutrófilo/linfócito	.335	.044	.080	.761
Rácio plaqueta/linfócito	.079	.580	-.314	.049
Contagem absoluta de linfócitos	-.042	.769	.145	.311

Tabela 4
Fatores associados a CLi e CL2 após regressão logística

	OR	CI	p
Controlo local imediato			
Envolvimento da supra e/ou subglote	.939	.083-11.014	.960
Estadiamento (inicial*/intermédio)	8.684	1.354-101.412	.047
Controlo local após 2 anos			
Abuso álcool (<60 g/dia vs ≥ 60 g/dia*)	2.582	.250-27.011	.430
Envolvimento da supra e/ou subglote	.673	.123-15.011	.923
Comissura anterior	5.211	.542-50.493	.154
Estadiamento (inicial*/intermédio)	57.23	4.131-793.084	.003
Rácio plaqueta-linfócito	.991	.990-.999	.019

(82,4%) observados corroboram a literatura existente, que evidencia a eficácia desta técnica como uma alternativa minimamente invasiva a cirurgias abertas mais agressivas ou radioterapia isolada⁶⁻⁸. A mTOL combina precisão cirúrgica com menor morbidade, promovendo uma recuperação rápida e manutenção da função laríngea⁹.

Entre os fatores relacionados com o tumor, o envolvimento da comissura anterior parece estar associado a menor controlo da doença após dois anos, conforme demonstrado pelos resultados na análise univariada ($p=0,039$). Este achado é consistente com estudos prévios que destacam a complexidade anatômica da comissura anterior e a sua influência negativa no controlo local do tumor¹⁰⁻¹³. O envolvimento da comissura anterior numa neoplasia laríngea pode não afetar significativamente o controlo local após a primeira mTOL, mas pode estar associado a um menor controlo da doença ao longo de dois anos devido a vários fatores¹⁰⁻¹³:

1. Complexidade anatômica e dificuldade em obter margens amplas - a comissura anterior é uma região anatômica estreita e difícil de abordar cirurgicamente. Durante a primeira mTOL, pode ser possível alcançar um controlo inicial, mas a dificuldade em obter margens livres adequadas aumenta o risco de recidiva tumoral a médio prazo.
2. Disseminação submucosa oculta - o tumor na comissura anterior tem maior probabilidade de apresentar disseminação submucosa, que pode não ser visível ou completamente excisada na primeira cirurgia, levando a recidivas mais tardias.
3. Microrresíduos tumorais persistentes - mesmo que o controlo inicial seja satisfatório, células tumorais residuais podem permanecer na comissura devido à dificuldade em excisar completamente a lesão, aumentando a probabilidade de recidiva a longo prazo.
4. Menor eficácia de múltiplas intervenções subsequentes - à medida que são realizadas várias mTOL, a cicatrização e alterações anatômicas podem comprometer a eficácia do tratamento e dificultar a identificação de

novas lesões ou de obter margens livres.

5. Alterações biomecânicas e de vascularização - a cicatrização na comissura pode alterar a vascularização local, reduzindo a capacidade de resposta imunológica e favorecendo a proliferação de células residuais.

Embora o controlo imediato pareça comparável ($p=0,599$), estes fatores cumulativos tornam o envolvimento da comissura anterior um elemento a ter em consideração no controlo a longo prazo.

O tabagismo não foi incluído na análise estatística uma vez que na nossa amostra apenas três indivíduos apresentavam uma menor carga tabágica (<10 UMA), o que levaria a um viés amostral na análise das relações com esta variável. Ainda assim é amplamente aceite que o tabagismo está associado a um pior prognóstico em carcinomas de laringe, não apenas pelo seu papel etiológico, mas também por estar associado a uma resposta inflamatória crônica e a uma menor eficácia dos tratamentos conservadores^{14,15}.

A extensão tumoral foi um dos principais determinantes do controlo local imediato e da doença após dois anos. Tumores com envolvimento da supra e/ou subglote apresentaram uma redução significativa tanto no controlo local imediato (61,1% vs. 87,9%; $p = 0,033$) quanto no controlo da doença (61,1% vs. 93,9%; $p = 0,006$). Estes achados são consistentes com estudos que apontam a complexidade técnica de obter margens cirúrgicas adequadas nestas regiões, devido à anatomia adjacente e à tendência de infiltração do espaço paraglótico e pré-epiglótico^{16,17}. Além disso a infiltração subglótica está frequentemente associada a um estadiamento mais avançado e uma maior dificuldade cirúrgica, o que contribui para uma pior resposta ao tratamento.

O estadiamento tumoral, que diferenciou os tumores pT_i e pT₁ de tumores pT₂ foi outro preditor independente de desfechos. O grupo pT₂ apresentou OR de 8,68 para pior controlo local imediato ($p = 0,047$), alinhando-se à literatura que sugere menor eficácia

da mTOL em lesões extensas ou com maior envolvimento das estruturas laríngeas¹⁸. Em estádios mais avançados a mTOL muitas vezes necessita de ser complementada por radioterapia ou quimioterapia melhor controle da doença. As margens cirúrgicas continuam a ser um dos principais determinantes do sucesso terapêutico. Margens positivas ou indeterminadas foram associadas a piores desfechos, muitas vezes necessitando de terapêuticas complementares⁹. Embora margens negativas sejam ideais para minimizar o risco de recidiva, este estudo observou que, em casos onde margens indeterminadas não estavam associadas a outros fatores de mau prognóstico, foi possível alcançar o controle da doença. Este achado reforça a importância de uma análise histopatológica detalhada após uma correta marcação e orientação da peça, e de estratégias pré e intraoperatórias para otimizar a avaliação das margens durante a mTOL. Outro fator de destaque identificado neste estudo foi o rácio plaqueta/linfócito (PLR), que emergiu como um biomarcador prognóstico significativo. Observou-se que valores elevados de PLR estavam associados a um menor controle da doença aos dois anos, com significância estatística ($p = 0,009$). Este marcador inflamatório, calculado como o número total de plaquetas dividido pelo número absoluto de linfócitos, reflete o equilíbrio entre fatores promotores de tumor (plaquetas) e a resposta imunológica antitumoral (linfócitos). Pacientes com PLR elevado podem apresentar um microambiente tumoral caracterizado por maior inflamação crônica e menor eficácia da resposta imunológica, resultando em maior risco de recidiva e progressão da doença. Além disso, no estudo, o PLR foi incluído como uma variável contínua na análise estatística, e foi possível observar que valores crescentes estavam associados a uma redução do controle da doença. Este achado destaca a necessidade de considerar o PLR não apenas como um marcador diagnóstico, mas também como um potencial indicador para estratificação de risco e personalização de terapias em pacientes com carcinoma

da laringe. Por outro lado, Li et al. (2021)¹⁹ demonstraram que o PLR também foi um preditor independente de sobrevida geral e sobrevida livre de progressão em 147 pacientes com carcinoma epidermoide da laringe. Nesse estudo indicam que valores de PLR acima do ponto de corte de 117,36 estavam associados a pior prognóstico, corroborando a relação entre inflamação sistêmica e progressão tumoral. Contudo, contrariamente ao presente estudo, Li et al.¹⁹ enfatizaram que a predição do PLR foi mais robusta quando combinada com outros índices inflamatórios, como o rácio neutrófilo/linfócito (NLR), sugerindo que múltiplos marcadores podem fornecer maior precisão prognóstica. A integração de múltiplos parâmetros inflamatórios pode melhorar a estratificação de risco e informar decisões terapêuticas mais personalizadas.

Este estudo apresenta algumas limitações: a natureza retrospectiva e a amostra limitada a uma única instituição podem comprometer a generalização dos resultados. Outro ponto relevante é a não utilização da tecnologia de Narrow Band Imaging (NBI) durante as ressecções. O NBI é uma ferramenta útil na detecção e delimitação de margens tumorais, melhorando a identificação de áreas de neoplasia residual ou multifocalidade que podem não ser visíveis com luz branca convencional²⁰. A sua ausência pode ter limitado a precisão na avaliação das margens e influenciado os resultados. Estudos futuros com dados multicêntricos, amostras maiores e o uso sistemático de tecnologias avançadas, como o NBI, são essenciais para validar estes achados e aprofundar a compreensão dos fatores prognósticos na mTOL, especialmente no que diz respeito à otimização das margens cirúrgicas. Os resultados deste estudo reforçam a importância de uma abordagem multidimensional no tratamento do carcinoma da laringe. Identificar fatores prognósticos irá permitir uma personalização mais eficaz das terapêuticas e um seguimento mais direcionado. Além disso, o uso de biomarcadores como o PLR oferece novas possibilidades na estratificação de risco e

monitorização pós-operatória. Estudos futuros devem explorar o papel das novas tecnologias, como sistemas de inteligência artificial para análise intraoperatória de margens e técnicas de imagem avançadas para planeamento cirúrgico. Estas inovações podem ajudar a superar os desafios técnicos associados à mTOL, especialmente em lesões complexas.

Conclusão

A mTOL demonstrou ser uma abordagem eficaz e segura no tratamento do carcinoma da laringe, com elevadas taxas de preservação do órgão e controlo da doença após dois anos. Fatores como extensão tumoral e margens cirúrgicas mostraram ter um impacto significativo nos desfechos, reforçando a necessidade de uma avaliação prognóstica cuidadosa. O RPL destacou-se como um marcador inflamatório promissor, contribuindo para a estratificação de risco e personalização do tratamento. Apesar das limitações do estudo, estes achados apoiam a relevância da mTOL como opção terapêutica e sublinham a importância de investigações futuras para otimizar os resultados.

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. Sievert M, Goncalves M, Zbidat A, Traxdorf M, Mueller SK, Iro H. et al. Outcomes of transoral laser microsurgery and transoral robotic surgery in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2021 Apr;48(2):295-301. doi: 10.1016/j.anl.2020.08.019.
2. Korkmaz MH, Bayır Ö, Hatipoğlu EB, Tatar EÇ, Han Ü, Öcal B. et al. Oncological outcomes of transoral laryngeal microsurgery with fiber-optic diode laser for early glottic cancer: a single-center experience. *Eur Surg Res*. 2022;63(3):132-144. doi: 10.1159/000519718
3. Fiz I, Koelmel JC, Sittel C. Nature and role of surgical margins in transoral laser microsurgery for early and intermediate glottic cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018 Apr;26(2):78-83. doi: 10.1097/MOO.0000000000000446.
4. Liang F, Xiao Z, Chen R, Han P, Lin P, Huang Y. et al. Transoral 980-nm/1470-nm dual-wavelength fiber laser microsurgery for early-stage glottic carcinoma. *Oral Oncol*. 2019 Sep;96:66-70. doi: 10.1016/j.oraloncology.2019.07.007
5. Mariani C, Carta F, Bontempi M, Marrosu V, Tatti M, Pinto V. et al. Management and oncologic outcomes of close and positive margins after transoral CO(2) laser microsurgery for early glottic carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 27;15(5):1490. doi: 10.3390/cancers15051490.
6. Zhong A, Xu X, Fan H, Wang L, Niu Y. Transoral laser microsurgery for recurrent laryngeal carcinoma: A systematic review. *J Cancer Res Ther*. 2015 Oct;11 Suppl 2:C173-8. doi: 10.4103/0973-1482.168180.
7. Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff HA, Matthias C, Steiner W. Organ preservation in T4a laryngeal cancer: is transoral laser microsurgery an option? *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 Sep;270(10):2719-27. doi: 10.1007/s00405-013-2382-7.
8. Breda E, Catarino R, Monteiro E. Transoral laser microsurgery for laryngeal carcinoma: survival analysis in a hospital-based population. *Head Neck*. 2015 Aug;37(8):1181-6. doi: 10.1002/hed.23728.
9. Pantazis D, Liapi G, Kostarelou D, Kyriazis G, Pantazis TL, Riga M. Glottic and supraglottic pT3 squamous cell carcinoma: outcomes with transoral laser microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Aug;272(8):1983-90. doi: 10.1007/s00405-015-3611-z.
10. Chone CT, Yonehara E, Martins JE, Altemani A, Crespo AN. Importance of anterior commissure in recurrence of early glottic cancer after laser endoscopic resection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Sep;133(9):882-7. doi: 10.1001/archotol.133.9.882.
11. Peretti G, Piazza C, Penco S, Santori G, Del Bon F, Garofalo S. et al. Transoral laser microsurgery as primary treatment for selected T3 glottic and supraglottic cancers. *Head Neck*. 2016 Jul;38(7):1107-12. doi: 10.1002/hed.24424.
12. Eckel HE, Thumfart W, Jungehülsing M, Sittel C, Stennert E. Transoral laser surgery for early glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257(4):221-6. doi: 10.1007/s0040500050227.
13. Hoffmann C, Cornu N, Hans S, Sadoughi B, Badoual

- C, Brasnu D. Early glottic cancer involving the anterior commissure treated by transoral laser cordectomy. *Laryngoscope*. 2016 Aug;126(8):1817-22. doi: 10.1002/lary.25757.
14. Vilaseca I, Nogués-Sabaté A, Avilés-Jurado FX, Berenguer J, Grau JJ, Verger E. et al. Factors of local recurrence and organ preservation with transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2019 Mar;41(3):756-764. doi: 10.1002/hed.25422.
 15. Wilkie MD, Lightbody KA, Lythgoe D, Tandon S, Lancaster J, Jones TM. Transoral laser microsurgery for early and moderately advanced laryngeal cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015 Mar;272(3):695-704. doi: 10.1007/s00405-014-3011-9.
 16. Forner D, Rigby MH, Hart RD, Trites JR, Taylor SM. Oncological and functional outcomes following transoral laser microsurgery in T2a vs T2b glottic squamous cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019 Jun 7;48(1):27. doi: 10.1186/s40463-019-0346-7.
 17. Ambrosch P. The role of laser microsurgery in the treatment of laryngeal cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007 Apr;15(2):82-8. doi: 10.1097/MOO.0b013e3280147336.
 18. Canis M, Ihler F, Martin A, Wolff HA, Matthias C, Steiner W. Results of 226 patients with T3 laryngeal carcinoma after treatment with transoral laser microsurgery. *Head Neck*. 2014 May;36(5):652-9. doi: 10.1002/hed.23338.
 19. Li Z, Qu Y, Yang Y, An W, Li S, Wang B. et al. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio and systemic immune-inflammation index in patients with laryngeal squamous cell carcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2021 Mar;46(2):395-405. doi: 10.1111/coa.13689.
 20. Zwakenberg MA, Westra JM, Halmos GB, Wedman J, van der Laan BFAM, Plaat BEC. Narrow-band imaging in transoral laser surgery for early glottic cancer: A Randomized Controlled Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Sep;169(3):606-614. doi: 10.1002/ohn.307