

ARTIGO ORIGINAL

Impacto do *status* da margem de ressecção e microcirurgia transoral a laser de revisão no câncer glótico inicial: análise da preservação do órgão e controle local da doença em uma coorte de 153 pacientes[☆]

Carmelo Saraniti *, Francesca Montana , Enzo Chianetta , Giuseppe Greco 
e Barbara Verro 

Università degli Studi di Palermo, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata (BiND), Sezione di Otorinolaringoiatria, Palermo, Itália

Recebido em 3 de julho de 2020; aceito em 14 de setembro de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Câncer de laringe;
Carcinoma
espinocelular;
Cirurgia a laser

Resumo

Introdução: A microcirurgia transoral a laser representa o tratamento de escolha para o câncer glótico inicial. Seu uso e sua eficácia estão relacionados principalmente à exposição laríngea e à profundidade da extensão do tumor. A avaliação histopatológica da margem cirúrgica representa uma das principais questões sobre a microcirurgia a laser transoral e excisão oncológica completa.

Objetivo: Analisar o impacto da cirurgia de revisão na preservação de órgãos e controle local da doença em pacientes com câncer glótico inicial tratados por microcirurgia a laser transoral.

Método: Fizemos um estudo retrospectivo em uma coorte de 153 pacientes com câncer glótico inicial (Tis, T1, T2) tratados por microcirurgia transoral a laser. As margens de ressecção foram classificadas da seguinte forma: livre, se a distância margem macroscópica-tumor fosse de pelo menos 2 mm; próxima, se fosse menor do que 2 mm; e positiva se a margem fosse afetada pelo carcinoma. Assim, os pacientes foram divididos em dois grupos: com margens de ressecção livres (grupo A) e com margens de ressecção positivas, próximas ou não avaliáveis (grupo B). O grupo A (36) foi submetido a seguimento periódico. O grupo B (117) foi submetido a uma cirurgia de revisão com laser de CO₂ 2 meses após a cirurgia. Quinze pacientes do grupo A com suspeita de persistência do carcinoma durante o seguimento foram submetidos a uma segunda ressecção a laser após um intervalo de 4 a 8 meses após a primeira cirurgia. A sobrevida global, a sobrevida livre de doença, a sobrevida doença-específica, o controle local final com laser isolado e as taxas de preservação de órgãos foram estimados.

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.09.008>

[☆] Como citar este artigo: Saraniti C, Montana F, Chianetta E, Greco G, Verro B. Impact of resection margin status and revision transoral laser microsurgery in early glottic cancer: analysis of organ preservation and local disease control on a cohort of 153 patients. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2022;88:669–74.

* Autor para correspondência.

E-mail: carmelo.saraniti@unipa.it (C. Saraniti).

A revisão por pares é da responsabilidade da Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial.

Resultados: A taxa de sobrevida global em cinco anos e a sobrevida doença-específica em 5 anos foi de 100% em ambos os grupos. A taxa de preservação laríngea em cinco anos foi de 100% no grupo A e 95,2% no grupo B. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 92,15% e o controle local final em 5 anos com laser isolado em 92,15% dos pacientes.

Conclusões: A revisão da microcirurgia transoral a laser é capaz de confirmar a radicalidade oncológica na maioria dos casos, mesmo em caso de margens positivas, próximas ou não avaliáveis. Considerando nossos resultados, de acordo com a nossa experiência, a cirurgia de revisão (*second look*) com laser de CO₂ é uma estratégia terapêutica a ser pensada mesmo no caso de margens próximas ou não avaliáveis, bem como em margens positivas.

© 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

Até hoje, a microcirurgia transoral a laser (MTL) é considerada o tratamento de escolha para o câncer glótico inicial, em comparação com outras estratégias terapêuticas, como a cirurgia aberta e a radioterapia (RT). De fato, a MTL tem várias vantagens sobre a RT e a cirurgia aberta, como ressecção segura da lesão e bom controle local da doença, menor morbidade, menor tempo de hospitalização e menores custos.¹⁻⁵ No entanto, o uso da MTL e sua eficácia estão principalmente relacionados à exposição laríngea e profundidade de extensão do tumor. Além disso, a avaliação histopatológica do *status* da margem cirúrgica representa uma das principais questões sobre a MTL e a excisão oncológica radical; de fato, o encolhimento das margens durante o preparo histológico, dano térmico causado pelo feixe de laser de CO₂ e orientação da amostra devido ao pequeno tamanho são as principais causas da dificuldade de avaliação das margens cirúrgicas, resultam em diferentes condutas no pós-operatório.^{2,6-9} Além disso, até o momento não há consenso sobre a margem de ressecção segura para defini-las como próximas e/ou positivas.⁸⁻¹⁸

O objetivo do nosso estudo foi analisar o impacto da revisão da MTL na preservação de órgãos e no controle local da doença em pacientes com câncer glótico inicial (pTis, pT1, pT2) tratados por MTL. Finalmente, avaliamos a sobrevida geral (SG), sobrevida doença-específica (SDE), sobrevida livre de doença (SLD) e preservação de órgãos (PO).

Método

Dados dos pacientes

Fizemos um estudo retrospectivo em uma coorte de 153 pacientes com câncer glótico inicial (Tis, T1, T2), NOM0, tratados por MTL de janeiro de 2005 a janeiro de 2014 em nossa unidade de otorrinolaringologia. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética (n° 11/2019) e o consentimento informado foi obtido de cada paciente de acordo com a declaração de Helsinque.

Os critérios de elegibilidade foram: 1) carcinoma espinocelular glótico inicial (pTis, pT1, pT2); 2) câncer glótico não tratado anteriormente; 3) exposição glótica adequada; 4) ausência de contraindicações para anestesia geral; 5) ausência de metástases cervicais e/ou distantes (NOM0); 6) sem

extensão do câncer para o espaço paraglótico ou subglótico maior do que 5 mm; 7) seguimento por mais de 5 anos.

Os critérios de exclusão foram: 1) carcinoma glótico diferente do carcinoma espinocelular; 2) RT, quimioterapia e/ou cirurgia de cabeça ou pescoço anterior; 3) outros tumores sincrônicos e/ou anteriores.

Antes da MTL, as lesões glóticas foram avaliadas por videolaringscopia com endoscópio flexível. Tomografia computadorizada (TC) cervical pré-operatória com contraste foi feita em caso de câncer estendendo-se até a comissura anterior e/ou ventrículo e/ou espaço paraglótico.

Técnica cirúrgica

A microcirurgia transoral a laser foi feita sob anestesia geral em todos os pacientes. A ressecção com laser de CO₂ foi feita com potência de 2–6 Watt (W), no modo superpulso, com ponto de feixe de 1,3 mm.

A cordectomia foi classificada de acordo com a *European Laryngological Society* (ELS) (2007):¹⁹ tipo I, subepitelial; tipo II, subligamentar; tipo III, transmuscular; tIV, total; tipo V, estendida; tipo VI, comissurectomia anterior com cordectomia anterior bilateral.

O estadiamento do tumor foi feito de acordo com a classificação TNM do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (Edição de 2017).

As ressecções endoscópicas foram feitas com técnicas em bloco, sempre que possível, ou em peças, dependeu do tamanho e da localização do câncer e da exposição glótica. Os espécimes cirúrgicos foram orientados e marcados através de nós de sutura e tinta preta. As margens de ressecção foram classificadas da seguinte forma: livre - distância margem macroscópica-tumor de pelo menos 2 mm; próxima - distância margem macroscópica-tumor menor do que 2 mm; positiva - margem afetada pelo carcinoma.

Os pacientes foram divididos em dois grupos: com margens de ressecção livres (R0) (grupo A) e com margens de ressecção positivas (R2), próximas (R1) ou não avaliáveis (Rx) (grupo B). Todos os pacientes do grupo A foram submetidos a seguimento.

Cirurgia de revisão

O grupo B foi submetido a uma segunda MTL sob anestesia geral 2 meses após a primeira cirurgia. O grupo A com alta

suspeita endoscópica de persistência do carcinoma durante o seguimento foi submetido a uma segunda ressecção a laser após um intervalo de 4-8 meses depois da primeira cirurgia.

Seguimento

Todos os pacientes foram avaliados endoscopicamente a cada mês durante os 6 primeiros meses, a cada 2 meses durante os 6 meses seguintes, a cada 6 meses durante o segundo ano e uma vez por ano nos 2 anos seguintes.

A persistência do carcinoma foi considerada quando as lesões cancerosas foram detectadas histologicamente até 6 meses depois da primeira cirurgia, enquanto a recorrência foi definida como evidência histológica de carcinoma 6 meses ou mais após a primeira cirurgia.

Análise estatística

SG, SLD, SDE, controle local final com laser isolado e taxas de PO foram avaliados. Em particular, o SLD foi calculada com o método de Kaplan-Meier.

A SG foi definida como o tempo entre a cirurgia e o último seguimento ou óbito. A SLD foi definida como o intervalo entre a última cordectomia e a última consulta de seguimento ou recidiva. O controle local final com laser isolado analisou os pacientes tratados novamente com sucesso com MTL até a necessidade de cirurgia aberta ou RT. A PO foi considerada desde a MTL até a laringectomia ou última avaliação endoscópica.

Resultados

Nosso estudo incluiu 153 pacientes: 144 homens e 9 mulheres, com média de 64 anos (variação de 39 a 82). O período médio de seguimento foi de 75 meses (variação de 60 a 156).

Foram submetidos 96 pacientes à cordectomia tipo II (62,7%), 6 à tipo III (3,9%), 18 à tipo IV (11,8%), 27 à tipo V (17,6%) e 6 à tipo VI (3,9%). Nenhuma cordectomia tipo I foi feita em nossa amostra (tabela 1).

O estadiamento do tumor de acordo com a avaliação anatomopatológica (pT) foi: 48 casos (31,4%) com pTis, 48 (31,4%) com pT1a, 12 (7,8%) com pT1b e 45 (29,4%) com pT2 (tabela 1).

A avaliação histopatológica da margem de ressecção após a primeira cirurgia revelou 36 (23,5%) casos a serem incluídos no grupo A e 117 (76,5%) no grupo B, que incluiu 46 margens não avaliáveis (30%), 43 margens próximas (28,1%) e 28 margens positivas (18,3%) (tabela 1).

Não observamos complicações intra ou pós-operatórias, enquanto a hospitalização durou um a 2 dias.

O grupo B (n=117) foi submetido a uma segunda MTL 2 meses após a primeira cirurgia. Os novos resultados histológicos foram ausência de doença ou displasia leve a moderada em 75 pacientes (64,1%) e persistência do carcinoma em 42 (35,9%) (tabela 2). Esses últimos foram tratados da seguinte forma: 33 (78,6%) pacientes com margens de ressecção livres: seguimento; 9 com margens de ressecção positivas: 2 (4,8%) laringectomia horizontal parcial aberta tipo II, um (2,4%) RT e 6 (14,3%) terceira MTL.

Tabela 1 Características dos pacientes e dos tumores no momento da primeira cirurgia

Characteristics	N°	%
Pacientes	153	100
<i>Idade</i>		
Média	64	
Variação	39–82	
<i>Sexo</i>		
Masculino	144	94,1
Feminino	9	5,9
<i>Tipo de cordectomia</i>		
I	0	0
II	96	62,7
III	6	3,9
IV	18	11,8
V	27	17,6
VI	6	3,9
<i>pT</i>		
pTis	48	31,4
pT1a	48	31,4
pT1b	12	7,8
pTis	45	29,4
Status da margem		
<i>Grupo A</i>		
R0	36	23,5
Rx	46	30
<i>Grupo B</i>		
R1	43	28,1
R2	28	18,3
	117	76,5

Entre os últimos 6 pacientes, 3 tiveram diagnóstico histológico de ausência de carcinoma, enquanto 3 foram tratados com laringectomia total devido ao diagnóstico de pT3 com margens positivas (tabela 2).

No grupo B, os pacientes foram submetidos a uma terceira cirurgia a laser após um intervalo de 2 a 4 meses (média de 3 meses) da cirurgia anterior.

Os pacientes do grupo A com alta suspeita endoscópica de persistência de carcinoma (n=15) durante o seguimento foram submetidos a uma segunda ressecção a laser em 4 a 8 meses após a primeira cirurgia. A avaliação histológica após a segunda MTL mostrou persistência da doença em 10 pacientes (66,7%) e displasia leve ou ausência de doença em 5 (33,3%). Quatro desses 10 pacientes com carcinoma foram submetidos a seguimento porque as margens de ressecção estavam livres, enquanto 6 foram submetidos a uma terceira cirurgia devido às margens de ressecção positivas (tabela 2).

Durante o seguimento, 12 pacientes (7,84%) apresentaram recorrência local após um período médio de 9,7 meses (8–13 meses) da última MTL. Um paciente pertencia ao grupo A e os outros 11 ao grupo B. Entre esses pacientes, 6 foram submetidos ao procedimento de MTL e 6 à RT (tabela 2).

A taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 100%. Quatro pacientes morreram depois de mais de 5 anos devido a causas não relacionadas. A taxa de preservação laríngea

Tabela 2 Manejo e desfechos dos pacientes após a segunda ressecção a laser

Grupo	1º desfecho	Segunda MTL/ Seguimento	2º desfecho	Terceira MTL/ Seguimento/ Outro	3º desfecho	Seguimento /Cirurgia	RL	MTL/ RT	4º desfecho
A	21 15	Seguimento Segunda MTL	5 Negativo/ Displasias Le-Mo 4 pT1a R0 2 pT1a R+ 4 pT2 R+	5 Seguimento	2 Negativo 4 Negativo	2 Seguimento 4 Seguimento 4 Terceira MTL	1	RT	
				4 Seguimento					
				2 terceira MTL					
				4 Terceira MTL					
B	117	Segunda MTL	75 Negativo /Displasia Le-Mo 12 pTis R0 15 pT1a R0 3 pT1b R+ 6 pT2 R0 6 pT2 R+	75 Seguimento	3 Negativo 2 pT2 3 pT3 R+	3 Seguimento 3 Seguimento 2 Seguimento 3 Seguimento 3	4	MTL RT RT	3 Tis R0 1 T1a R0 2 Tis R0
				12 Seguimento					
				15 Seguimento					
				3 Terceira MTL					
				6 Seguimento					
				2 LHPA 1 RT					
				3 Terceira MTL					
3 pT3 R+	3 Laringectomia total								

R+, Margens de ressecção positivas; R0, Margens de ressecção livres; RT, Radioterapia; MTL, Microcirurgia transoral a laser; Negativo, Ausência de tumor; Displasia Le-Mo, Displasia leve-moderada; LHPA, Laringectomia horizontal parcial aberta; RL, Recorrências locais.

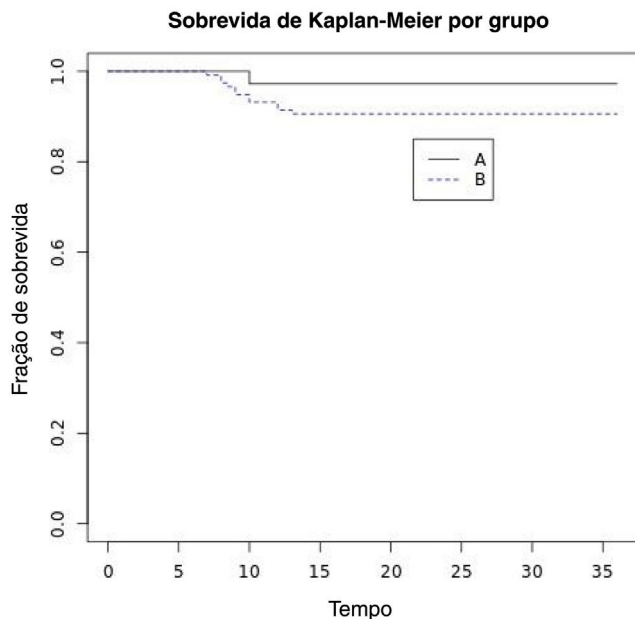


Figura 1 Curva de sobrevida de Kaplan-Meier estratificada de acordo com o status da margem de ressecção. A, margens livres. B, margens comprometidas, próximas ou não avaliável.

em cinco anos foi de 100% no grupo A (n = 36/36) e 95,2% no grupo B (n = 112/117). A sobrevida doença-específica em cinco anos foi de 100% em ambos os grupos. O SLD em cinco anos foi de 92,15% e foi de 97,22% no grupo A e 90,59% no grupo B (fig. 1). Assim, alcançamos o controle local final em

Tabela 3 Desfechos oncológicos de acordo com o status da margem

Desfechos oncológicos	Nº total de pacientes		Grupo A		Grupo B	
	n	%	n	%	n	%
	153	100	36	100	117	100
SG em 5 anos	153	100	36	100	117	100
SLD em 5 anos	141	92,15	35	97,22	106	90,59
SDE em 5 anos	153	100	36	100	117	100
5 anos com PO	112	73,2	36	100	112	95,2
Controle local final em 5 anos apenas com laser	141	92,15	35	97,22	106	90,59

OS, Sobrevida geral; SLD, Sobrevida livre da doença; SDE, Sobrevida doença-específica; PO, Preservação de órgão.

5 anos com laser isolado em 92,15% (n = 141) dos pacientes (tabela 3).

Discussão

Até hoje, a MTL representa uma opção terapêutica eficaz para cânceres glóticos iniciais (pTis, pT1 e pT2), com resultados melhores do que a cirurgia aberta e a radioterapia em vários aspectos.^{1,3,20} De fato, uma das vantagens do MTL está relacionada ao seu potencial de alcançar a preservação funcional e a ressecção completa do carcinoma, como

relatado anteriormente.^{1,4,6,8} Portanto, com o passar dos anos, a técnica de MTL melhorou até atingir ressecções individualizadas graças a cordectomias personalizadas para a lesão.²¹ A radicalidade oncológica cirúrgica está relacionada a dois fatores principais: a estrutura laríngea e o comportamento do carcinoma, que pode apresentar extensão superficial e/ou profunda.¹ Assim, a MTL deve garantir a ressecção oncológica completa e, conseqüentemente, deve-se prestar atenção à extensão superficial e profunda em direção ao espaço paraglótico e/ou comissura anterior. Na verdade, vários autores relataram que o envolvimento da comissura anterior poderia ser considerado um fator de risco para recorrência local^{5,7,10,11} devido à falta de barreiras, o que poderia facilitar a disseminação extralaringea, principalmente em caso de má exposição. Além disso, na literatura há discordância sobre a distância margem-tumor: Hoffmann e Sigston consideraram 0,5 mm como uma distância segura,^{8,10,11} outros autores, como Wójcikiewicz, Ansarin, Fiz et al. e outros,^{9,12-15} sugeriram 1 mm de distância e Hartl e Charbonnier^{16,17} relataram uma distância de 2 mm.

Em nosso estudo, relatamos um *status* de margem como negativo se a distância tumor-margem fosse de 2 mm ou mais. A ressecção completa do carcinoma também depende de outras questões que podem dificultar uma avaliação histológica correta das margens de ressecção. São elas: 1) encolhimento da amostra após a ressecção e também após a fixação com formalina, 2) 0,3 mm de área de carbonização ao redor da lesão excisada, 3) lesão térmica do tecido pelo laser de CO₂, 4) excisão do tumor em peças 5) tamanho pequeno do espécime, o que dificulta sua orientação e 6) não confiabilidade dos cortes congelados.^{1,3,6,7,17,22} Além disso, vários autores relataram a importância da curva de aprendizado na excisão radical do tumor e conseqüentemente na taxa de recorrência local.^{1,22} De fato, em nossa série de casos, todas as lesões foram tratadas por dois cirurgiões com vários anos de experiência apenas com laser de CO₂ a fim de evitar esse viés.

As avaliações histológicas difíceis das margens de ressecção e possível excisão radical inadequada das lesões tornam a revisão da MTL uma abordagem válida para garantir a radicalidade oncológica com a invasividade cirúrgica mínima, mesmo que na literatura haja discordância sobre o manejo de margens de ressecção histológicas positivas ou próximas ou não avaliáveis. Portanto, em caso de múltiplas margens superficiais positivas ou margem profunda positiva, as possíveis políticas de tratamento são a estratégia de “esperar para ver”,^{4,10} exceto uma segunda ressecção a laser^{20,21,23,24} ou até mesmo duas MTL de revisão, independentemente do *status* da margem.²⁵ Entretanto, em 2014, a *European Laryngological Society* (ELS)²⁶ argumentou que uma “microlaringoscopia de revisão” é obrigatória quando as margens são positivas e é recomendada no caso de margens próximas ou não avaliáveis. De fato, vários estudos relataram uma correlação entre o *status* da margem e as taxas de recorrência local e SLD. Particularmente, Ansarin et al.¹² e Crespo et al.²⁷ relataram um maior risco de recorrência e uma SLD mais baixa em pacientes com margens positivas e próximas sem tratamento adicional, em comparação com indivíduos que apresentavam margens negativas. Além disso, Ansarin demonstrou que quando os pacientes com margens positivas ou próximas eram tratados,

sua SLD ficava próxima à daqueles com margens livres. Por outro lado, outros autores relataram a falta de correlação estatística entre o *status* da margem de ressecção e a recorrência da doença.^{6,8,16,28} Além disso, del Mundo et al.²⁹ demonstraram em sua série de casos que a recorrência pode ocorrer mesmo em pacientes com margens de ressecção livres. Em nosso estudo, fizemos uma segunda ressecção a laser em pacientes com margens de ressecção positivas, próximas ou não avaliáveis, e naqueles com margens cirúrgicas livres que apresentaram alta suspeita endoscópica de persistência de carcinoma durante o seguimento. Fizemos essa segunda cirurgia 2 meses após o primeiro procedimento de MTL, mesmo que na literatura não haja acordo sobre o momento da segunda ressecção a laser. Aluffi Valletti²¹ planejou uma “laringoscopia de revisão” dentro de 4 a 6 semanas, Michel²⁸ após 10 semanas, enquanto Preuss²⁵ sugeriu a primeira revisão em 8 a 10 semanas e a segunda revisão em 16 a 20 semanas.

O tempo mínimo para garantir a cicatrização completa do sítio cirúrgico é de 2 meses. Nossa segunda ressecção a laser foi uma revisão do leito cirúrgico da cirurgia anterior.

Em nossa série de casos, os pacientes foram divididos em dois grupos, como relatado por Michel.²⁸ Resultados semelhantes ao nosso estudo foram relatados por outros autores.^{12,21,28} De fato, Ansarin¹² fez uma segunda ressecção a laser em 36 pacientes com margens histopatológicas positivas ou próximas e 33 deles mostraram-se livres do carcinoma.

Em nossa série, a taxa de sobrevida global em 5 anos foi de 100% em ambos os grupos. Esses dados sugerem a falta de correlação entre a SG e o status da margem de ressecção, como relatado por Aluffi Valletti²¹ e também Michel.²⁸ A SLD em cinco anos foi de 92,15%: particularmente, foi de 97,22% no grupo A e 90,59% no grupo B, demonstrou uma taxa de recorrência local no grupo B tratado com segunda ressecção a laser, não significativamente diferente do grupo A. Esse achado também foi relatado por Ansarin¹² como descrito acima. De fato, alcançamos o controle local final em 5 anos com laser isolado em 92,15% (n = 141) dos pacientes. Resultados semelhantes foram obtidos por Peretti com um controle local final em 5 anos de 92,7% com laser de CO₂ isolado.¹⁵ Em nosso estudo, 3 pacientes foram submetidos a laringectomia total, 2 a laringectomia horizontal parcial aberta e 7 a radioterapia. Assim, alcançamos uma taxa de preservação laríngea em 5 anos de 100% no grupo A (n = 36/36) e de 95,2% no Grupo B (n = 112/117).

Entretanto, nosso estudo apresenta algumas limitações: trata-se de um estudo retrospectivo e não incluiu uma comparação com um grupo controle. E não avaliamos o resultado das funções vocais e de deglutição. Particularmente, no que diz respeito à primeira limitação, não incluímos um grupo controle por questões éticas.

Conclusões

Este estudo confirmou a eficácia da MTL no tratamento do câncer glótico inicial em termos de radicalidade oncológica e preservação e função contextual de órgãos, graças principalmente à sua reprodutibilidade e baixa invasividade. Além disso, em nosso estudo, a cirurgia de revisão a laser demonstrou ser capaz de confirmar a radicalidade oncológica em um alto percentual de pacientes (86,27%), mesmo no caso

de margens de ressecção positivas, próximas ou não avaliáveis. Em contraste, apenas 7,84% dos pacientes incluídos no estudo foram submetidos a terapia adicional (RT ou cirurgia aberta). Portanto, considerando os resultados obtidos, de acordo com nossa experiência, a segunda ressecção a laser é uma estratégia terapêutica a ser considerada mesmo em caso de margens próximas e/ou não avaliáveis, bem como em margens positivas.

Financiamento

Esta pesquisa não recebeu financiamento específico de nenhuma agência de fomento nos setores público, comercial ou sem fins lucrativos.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Peretti G, Nicolai P, Redaelli De Zinis LO, Berlucchi M, Bazzana T, Bertoni F, et al. Endoscopic CO₂ laser excision for Tis, T1, and T2 glottic carcinomas: cure rate and prognostic factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:124–31.
- Buchanan MA, Coleman HG, Daley J, Digges J, Sandler M, Riffat F, et al. Relationship between CO₂ laser-induced artifact and glottic cancer surgical margins at variable power doses. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E712–6.
- Lee HS, Chun BG, Kim SW, Kim ST, Ho Oh J, Honget JC, et al. Transoral laser microsurgery for early glottic cancer as one-stage single-modality therapy. *Laryngoscope.* 2013;123:2670–4.
- Mortuaire G, Francois J, Wiel E, Chevalier D. Local recurrence after CO₂ laser cordectomy for early glottic carcinoma. *Laryngoscope.* 2006;116:101–5.
- Roh JL, Kim DH, Park CI. The utility of second-look operation after laser microresection of glottic carcinoma involving the anterior commissure. *Laryngoscope.* 2008;118:1400–4.
- Brøndbo K, Fridrich K, Boysen M. Laser surgery of T1a glottic carcinomas; significance of resection margins. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:627–30.
- Shenoy AM, Prashanth V, Shivakumar T, Chavan P, Akshay S, Kumar RV, et al. The utility of second look microlaryngoscopy after trans oral laser resection of laryngeal cancer. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;64:137–41.
- Sigston E, de Mones E, Babin E, Hans S, Hartl DM, Clement P, et al. Early-stage glottic cancer: oncological results and margins in laser cordectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132:147–52.
- Osuch-Wójcikiewicz E, Rzepakowska A, Sobol M, Bruzgielewicz A, Niemczyk K. Oncological outcomes of CO₂ laser cordectomies for glottic squamous cell carcinoma with respect to anterior commissure involvement and margin status. *Lasers Surg Med.* 2019;51:874–81.
- Hoffmann C, Hans S, Sadoughi B, Brasnu D. Identifying outcome predictors of transoral laser cordectomy for early glottic cancer. *Head Neck.* 2016;38 Suppl 1:E406–11.
- Dispenza F, Saraniti C, Mathur N, Dispenza C. Modified fronto-lateral laryngectomy in treatment of glottic T1(a-b) cancer with anterior commissure involvement. *Auris Nasus Larynx.* 2010;37:469–73.
- Ansarin M, Santoro L, Cattaneo A, Massaro MA, Calabrese L, Giugliano G, et al. Laser surgery for early glottic cancer: impact of margin status on local control and organ preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;135:385–90.
- Fiz I, Mazzola F, Fiz F, Filauro M, Paderno A, Parrinello G, et al. Impact of Close and Positive Margins in Transoral Laser Microsurgery for Tis-T2 Glottic Cancer. *Front Oncol.* 2017;7:245.
- Lucioni M, Bertolin A, D'Ascanio L, Rizzotto G. Margin photocoagulation in laser surgery for early glottic cancer: impact on disease local control. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;146:600–5.
- Peretti G, Piazza C, Cocco D, De Benedetto L, Del Bon F, Redaelli De Zinis LO, et al. Transoral CO(2) laser treatment for T(is)-T(3) glottic cancer: the University of Brescia experience on 595 patients. *Head Neck.* 2010;32:977–83.
- Hartl DM, de Monès E, Hans S, Janot F, Brasnu D. Treatment of early-stage glottic cancer by transoral laser resection. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007;116:832–6.
- Charbonnier Q, Thisse AS, Slegheem L, Mouwad F, Chevalier D, Page C, et al. Oncologic outcomes of patients with positive margins after laser cordectomy for T1 and T2 glottic squamous cell carcinoma. *Head Neck.* 2016;38:1804–9.
- Saraniti C, Speciale R, Gallina S, Salvago P. Prognostic role of resection margin in open oncologic laryngeal surgery: survival analysis of a cohort of 139 patients affected by squamous cell carcinoma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2019;85:603–10.
- Remacle M, Van Haverbeke C, Eckel H, Bradley P, Chevalier D, Djukic V, et al. Proposal for revision of the European Laryngological Society classification of endoscopic cordectomies [published correction appears in *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:709.] *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:499–504.
- Lucioni M, Marioni G, Bertolin A, Giacomelli L, Rizzotto G. Glottic laser surgery: outcomes according to 2007 ELS classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268:1771–8.
- Aluffi Valletti P, Taranto F, Chiesa A, Pia F, Valente G. Impact of resection margin status on oncological outcomes after CO₂ laser cordectomy. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2018;38:24–30.
- Hendriksma M, Montagne MW, Langeveld TPM, Veselic M, van Benthem PPG, Sjögren EV. Evaluation of surgical margin status in patients with early glottic cancer (Tis-T2) treated with transoral CO₂ laser microsurgery, on local control. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275:2333–40.
- Galli A, Giordano L, Sarandria D, Di Santo D, Bussi M. Oncological and complication assessment of CO₂ laser-assisted endoscopic surgery for T1-T2 glottic tumours: clinical experience. *Analisi oncologica e delle complicanze nel trattamento endoscopico mediante laser CO₂ dei tumori glottici in classe T1-T2: la nostra esperienza.* *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2016;36:167–73.
- Piazza C, Filauro M, Paderno A, Marchi F, Perotti P, Morello R, et al. Three-dimensional map of isoprognostic zones in glottic cancer treated by transoral laser microsurgery as a unimodal treatment strategy. *Front Oncol.* 2018;8:175.
- Preuss SF, Cramer K, Drebbler U, Klussmann JP, Eckel HE, Guntinas-Lichius O. Second-look microlaryngoscopy to detect residual carcinoma in patients after laser surgery for T1 and T2 laryngeal cancer. *Acta Otolaryngol.* 2009;129:881–5.
- Simo R, Bradley P, Chevalier D, Dikkers F, Eckel H, Matar N, et al. European Laryngological Society: ELS recommendations for the follow-up of patients treated for laryngeal cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2014;271:2469–79.
- Crespo AN, Chone CT, Gripp FM, Spina AL, Altemani A. Role of margin status in recurrence after CO₂ laser endoscopic resection of early glottic cancer. *Acta Otolaryngol.* 2006;126:306–10.
- Michel J, Fakhry N, Duflo S, Lagier A, Mancini J, Dessiet P, et al. Prognostic value of the status of resection margins after endoscopic laser cordectomy for T1a glottic carcinoma. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2011;128:297–300.
- Del Mundo DAA, Morimoto K, Masuda K, Iwaki S, Furukawa T, Teshima M, et al. Oncologic and functional outcomes of transoral CO₂ laser cordectomy for early glottic cancer. *Auris Nasus Larynx.* 2020;47:276–81.