

VI.6. LESIONI CORDALI PRECANCEROSE

G. Peretti, C. Piazza, M. Berlucchi, M. Giudice, M. Rossigni, A.R. Antonelli

INTRODUZIONE

L'esame endoscopico della laringe può rivelare lesioni di vario tipo a carico delle corde vocali. Alcune di queste, per le loro caratteristiche morfologiche, rientrano nell'ambito delle forme certamente benigne (polipi, noduli, granulomi, cisti, edemi di Reinke). Altre lesioni più difficilmente inquadrabili per la possibilità di essere sia precancerose che carcinomi «in situ» o forme iniziali di carcinomi invasivi, hanno un caratteristico colore bianco (leucoplachie), rosso (eritroplachie) o misto bianco e rosso («speckled») e devono quindi essere considerate con maggior attenzione. Di fronte a queste ultime lesioni, potenzialmente e/o francamente neoplastiche, sorge il problema di un adeguato trattamento: asportazione, eliminazione dei fattori irritativi o semplice osservazione nel tempo.

I criteri classificativi delle lesioni precancerose laringee riportate in Letteratura sono numerosi e disomogenei^{9 15}. È tuttavia di estrema importanza distinguere le definizioni cliniche da quelle istologiche, in modo da utilizzare una terminologia comune tra Chirurgo ed Anatomopatologo. I termini di leuco- ed eritroplachia sono da considerarsi definizioni cliniche dotate esclusivamente di un significato descrittivo dell'aspetto macroscopico di lesioni la cui natura può essere molto diversa da un caso all'altro e definibile esclusivamente in base ad un adeguato esame istopatologico^{6 7}. Se si può ritenere infatti poco probabile che una leucoplachia piana nasconda un carcinoma invasivo e che, all'estremo opposto, una lesione vegetante o infiltrante associata a rigidità cordale non sia un carcinoma squamoso, esiste un'ampia gamma di lesioni intermedie alle quali, a parità di aspetto macroscopico, può corrispondere un'istologia diversa. In un Paziente una leucoplachia vegetante può dimostrarsi istologicamente una cheratosi senza atipie, in un altro un carcinoma invasivo.

Per accertare la natura istologica di un'eritro-leucoplachia si potrebbe quindi, prima del trattamento definitivo, eseguire un prelievo biptico di minima. Questo procedimento esporrebbe tuttavia a due inconvenienti: 1) la biopsia potrebbe non essere rappresentativa della natura istologica dell'intera lesione in quanto un carcinoma invasivo è frequentemente associato ad aree adiacenti di cheratosi o displasia di vario grado; 2) se dopo il referto istopatologico della biopsia si decidesse di trattare chirurgicamente la lesione, sarebbe necessario sottoporre il Paziente ad una se-

conda procedura in microlaringoscopia diretta. Ci sono tre possibili modi di ovviare a questi inconvenienti: 1) trattare tutte le lesioni leuco-eritroplastiche come se fossero un carcinoma invasivo, cioè con una generosa escissione in tessuto sicuramente sano (cordectomia transmuscolare o addirittura totale); 2) eseguire un esame biotico estemporaneo intraoperatorio seguito da un'escissione più o meno ampia in relazione al referto istologico; 3) eseguire una biopsia escissionale «en bloc» riducendo al minimo i margini superficiali e profondi di sicurezza. L'inconveniente legato alla prima modalità di trattamento è l'elevata incidenza di «overtreatment», con conseguente indebita compromissione della funzione vocale. Agendo nel secondo modo, invece, l'esame istologico estemporaneo non consente una lettura accurata del pezzo operatorio e dei suoi margini, sottraendo inoltre materiale all'esame definitivo.

IL CONCETTO DI BIOPSIA ESCISSIONALE

Per l'insieme di ragioni sopra esposte, dal 1987 presso la nostra Clinica l'approccio diagnostico-terapeutico alle eritro-leucoplachie glottiche si svolge routinariamente mediante l'esecuzione di una biopsia escissionale, con il pezzo operatorio orientato dal Chirurgo e sottoposto ad analisi microscopica dopo sezioni seriate multiple che ne valutino i margini di resezione^{5 23}. Le precancerose glottiche vengono quindi istologicamente distinte in displasie di grado lieve, medio e grave in base alla presenza di atipie cellulari, delle loro caratteristiche morfologiche ed all'interessamento da parte di queste del solo strato profondo o di tutto l'epitelio. Secondo alcuni Autori^{6 7} la neoplasia laringea intraepiteliale con displasia grave sarebbe assimilabile al carcinoma «in situ». Ogni forma di displasia sembra inoltre possedere una tendenza all'evoluzione in carcinoma invasivo, con un'incidenza variabile dall'1% al 30% rispettivamente per la displasia lieve ed il carcinoma «in situ»^{12 26}.

L'escissione «en bloc» della lesione eritro-leucoplastica deve avvenire entro margini macroscopicamente definiti di sicurezza sia superficialmente (il margine è in tal senso valutabile attorno al millimetro) che in profondità (dove la modulazione dell'exeresi viene eseguita in relazione al sospetto di infiltrazione del legamento). La struttura multistrato della corda vocale ha componenti che in parte si rigenerano dopo l'escissione (per esempio l'epitelio mucosale). Il legamento vocale, pur non ricostituendosi nell'originale compartimentazione tra tessuto lasso superficiale, fibre elastiche intermedie e collagene profonde, se asportato non compromette significativamente la funzione vocale nei casi in cui la neocorda cicatriziale assicuri un affrontamento glottico completo. Alcuni Autori hanno tuttavia sottolineato la possibilità di una maggior proliferazione fibroblastica nel processo rigenerativo della neocorda qualora l'escissione sia condotta attraverso il legamento stesso^{29 30}. È invece l'asportazione di una parte più o meno consistente del muscolo tiroaritenoidico che provoca un danno funzionale importante in relazione all'entità di insufficienza glottica residua. Il grado di infiltrazione delle strutture anatomiche della corda da parte della lesione è quindi il fattore più importante da definire al fine di ottimizzare il rapporto tra radicalità oncologica e risultato funzionale.

Per definizione tutte le lesioni precancerose glottiche, incluso il carcinoma «in situ», sono contenute dalla lamina basale nello spessore dell'epitelio⁸, la cui completa asportazione (cordectomia subepiteliale o di tipo I secondo la classificazione recentemente proposta dalla European Laryngological Society)^{20 25}, ottenuta conducendo l'exeresi in un piano passante attraverso lo strato superficiale della lamina propria (o spazio di Reinke), ne consente in un unico tempo diagnosi e terapia definitiva. Nel caso di sospetto superamento della lamina basale ed infiltrazione del legamento vocale (carcinoma microinvasivo ed invasivo), si rende necessario il sacrificio del legamento vocale mediante l'esecuzione di una cordectomia sублигаментosa (di tipo II), eseguita asportando lo strato più superficiale del muscolo tiroaritenideo mediale^{20 25}. L'infiltrazione del muscolo vocale nelle leuco-eritropiasie è invece da considerarsi un'evenienza rara, riscontrata soltanto nel 3,4% di 85 lesioni leuco-eritropiasiche glottiche, con diagnosi istologica definitiva di carcinoma squamocellulare invasivo, trattate nella nostra Clinica tra il '95 ed il '97²⁰. Anche per questo motivo la cordectomia transmuscolare (o di tipo III), condotta più profondamente attraverso la porzione mediale del muscolo vocale, in caso di sospetto carcinoma glottico micro- e/o francamente invasivo, non sottoposto in precedenza ad altre procedure chirurgiche, deve essere considerata un «overtreatment». Viceversa, una cordectomia transmuscolare deve ritenersi adeguata quando siano state precedentemente eseguite biopsie multiple, decorticazioni o stripping della corda vocale a scopo diagnostico, i cui esiti cicatriziali non consentono una precisa individuazione del piano di dissezione tra epitelio, lamina propria e muscolo vocale^{20 22}.

La scelta del tipo di cordectomia si deve quindi basare su un insieme di informazioni emerse da valutazioni diagnostiche pre- ed intraoperatorie che consentano di prevedere l'entità dell'infiltrazione profonda da parte delle precancerose e neoplasie glottiche permettendone in tal modo l'approccio fonomicrochirurgico più adeguato^{22 30}.

IL WORK-UP DIAGNOSTICO NELLE ERITRO-LEUCOPLACHIE GLOTTICHE

La batteria diagnostica di test routinariamente applicata nella nostra Clinica deriva dall'assemblaggio di diverse metodiche precedentemente descritte da altri^{13 29} e da noi sistematizzate in una sequenza che prevede la videolaringostroboscopia, l'esame endoscopico della lesione in microlaringoscopia con ottiche rigide di varia angolatura, l'endoscopia a contatto, la colorazione vitale con blu di toluidina, la palpazione delle corde vocali e l'infusione nello spazio di Reinke di soluzione salina ed epinefrina^{20 22}.

1) La videolaringostroboscopia preoperatoria (dal Luglio '99 affiancata anche dalla videochimografia)¹¹ consente non solo una migliore osservazione macroscopica della lesione con registrazione ed archiviazione delle immagini, ma soprattutto la valutazione di eventuali alterazioni delle proprietà vibratorie mucosali, segno indiretto di iniziale invasione della lamina propria¹³.

2) Intraoperatoriamente, dopo un'ulteriore valutazione in microlaringoscopia, la lesione e le aree adiacenti vengono esaminate con ottiche rigide a 0°, 30°, 70° e 120°, che ne consentono una definizione multiprospettica, con possibilità di valutare anche zone della laringe nella maggior parte dei casi difficilmente visualizzabili in microlaringoscopia diretta (pavimento, fondo e tetto del ventricolo, faccia inferiore delle corde vocali, ipoglottide, regione sovra- e sotto-commissurale anteriore). Segni morfologici sospetti per lesione francamente neoplastica, quali la presenza di un'anomala vascolarizzazione della mucosa, di fissurazioni più o meno superficiali ed un aspetto papillare, sono infatti facilmente e meglio valutabili con le ottiche rigide, che consentono infatti un ingrandimento ed un dettaglio maggiore rispetto al microscopio operatorio¹³.

3) Dopo aver deterso le corde vocali con soluzione fisiologica o acido acetico all'1,5%, la colorazione vitale con blu di metilene all'1% consente di eseguire l'osservazione «in vivo» ed «in situ» dell'epitelio mucoso laringeo in corrispondenza della lesione e dei tessuti sani adiacenti mediante la tecnica dell'endoscopia a contatto¹². Essa si esegue con ottiche a 0° e 30° mediante le quali è possibile ottenere ingrandimenti da 60 a 150x. Appoggiando l'ottica sulla superficie della corda vocale e muovendola lentamente, è possibile valutare l'organizzazione della trama vascolare sottoepiteliale ed individuare eventuali pattern cellulari atipici dell'epitelio, almeno limitatamente agli strati più superficiali. In tal modo si può apprezzare dimensione, forma e colorazione di cellule e nuclei, il rapporto nucleo-citoplasmatico, la presenza di nucleoli, mitosi, inclusioni citoplasmatiche e di aree in stadio più o meno avanzato di cheratinizzazione. Soprattutto è possibile demarcare in superficie il rapporto tra lesione precancerosa o francamente neoplastica ed epitelio sano circostante, consentendo di minimizzare l'entità del margine di sicurezza dell'escissione. Non è invece possibile con questa tecnica identificare l'estensione in profondità della neoformazione e differenziare così lesioni intraepiteliali o invasive.

4) Le stesse informazioni microscopiche ottenute con l'endoscopia a contatto possono essere avvalorate macroscopicamente con la colorazione sopravvitale mediante blu di toluidina al 2%, suggerita da Strong et al.²⁷. Questo colorante, fissandosi elettivamente agli acidi nucleici, mette in evidenza le aree nelle quali la proliferazione cellulare è particolarmente attiva. Tale tecnica deve essere considerata un utile aiuto nella demarcazione superficiale della zona di exeresi.

5) Si procede quindi alla palpazione della corda vocale con strumento smusso alla ricerca di una sua eventuale rigidità, anch'essa segno indiretto, anche se di interpretazione soggettiva, di una possibile infiltrazione del legamento vocale.

6) Una maggiore oggettivazione di questo dato è ottenibile mediante l'infusione (con ago apposito) nello spazio di Reinke di soluzione fisiologica ed epinefrina²⁹. Uno scollamento muco-ligamentoso immediato e completo è infatti un segno estremamente affidabile e costante di mancato interessamento della lamina propria da parte della lesione. Una mancata o solo parziale idrodissezione sono invece costantemente associate, in Pazienti non trattati in precedenza, ad un'invasione del legamento da parte della neoplasia.

Sulla base dei risultati pre- ed intraoperatori di questa batteria di esami, vengono eseguite le resezioni endoscopiche secondo i tipi precedentemente descritti^{20 25}.

Tab. I.

Confronto tra diagnosi istopatologica postoperatoria e tipo di escissione eseguita (con conseguente valutazione del numero di under- e overtreatment) in base ai risultati del nostro work-up diagnostico in 52 cT1a senza coinvolgimento della commissura anteriore operati tra il Gennaio '97 ed il Giugno '99 presso la Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Brescia.

Istologia	PZ.	Tipo I	Tipo II	Tipo III	Undertreatment	Overtreatment
Cheratosi	13	11	2	–	–	2
LIN 1	8	7	–	1	–	1
LIN 2	3	2	1	–	–	1
LIN 3	5	4	–	1**	–	–
Carcinoma micro-invasivo	12	1*	5	6	1	6
Carcinoma invasivo	11	–	9	2**	–	–
Totale	52	25	17	10	1	10

* Paziente in cui la VLS non era eseguibile per scarsa compliance; ** Pazienti con diagnosi di carcinoma invasivo (biopsie eseguite altrove). Tipo I, II e III corrispondono rispettivamente alle cordectomie parziali subepiteliale, subligamentosa e transmuscolare nella classificazione della European Laryngological Society ^{25 29}.

Confrontando l'ipotesi diagnostica formulata al termine del work-up ed il tipo di cordectomia eseguito, con il referto istologico del pezzo operatorio (base di escissione libera o meno dalla neoplasia), abbiamo valutato in un gruppo di 52 Pazienti trattati nella nostra Clinica tra il Gennaio '97 ed il Giugno '99 per lesioni eritro-leucoplasiche glottiche (Tab. I), i valori di sensibilità, specificità ed accuratezza della videolaringostroboscopia e dell'infusione salina nello spazio di Reinke (Tab. II).

Presi singolarmente questi due test consentono di ottenere una diagnosi corretta in presenza di infiltrazione del legamento vocale (sensibilità) rispettivamente nel 100% e 83% dei casi, di escludere l'invasione ligamentosa quando è veramente as-

Tab. II.

Valori di sensibilità, specificità ed accuratezza della videolaringostroboscopia e dell'infusione di soluzione fisiologica ed epinefrina nello spazio di Reinke, utilizzati sia come singole metodiche che in combinazione tra loro, in riferimento alla casistica di Tabella I.

	VLS	IFE	VLS + IFE
Sensibilità	100%	83%	100%
Specificità	82%	90%	88%
Accuratezza	91%	86%	94%

VLS, videolaringostroboscopia; IFE, infusione di fisiologica ed epinefrina nello spazio di Reinke.

sente (specificità) nell'82% e 90% dei Pazienti e di porre la diagnosi corretta (accuratezza) nel 91% e 86% dei casi. Combinandole invece tra loro, queste due metodiche diagnostiche si potenziano reciprocamente nel definire l'estensione profonda della lesione, distinguendo in tal modo le precancerosi dal carcinoma microinvasivo e/o invasivo, con una sensibilità, specificità ed accuratezza rispettivamente del 100%, 88% e 94% (Osservazioni personali, dati non pubblicati). Essendo considerata la lesione leuco-eritroplastica una patologia potenzialmente maligna, abbiamo bilanciato il nostro work-up in modo tale che, se il risultato di una sola delle due metodiche è dubbio per infiltrazione del legamento, siamo soliti eseguire una cordec-tomia subligamentosa, anche perché, come dimostrato dai nostri dati ^{19,21} il risultato funzionale non si discosta significativamente da quello ottenuto con una cordec-tomia subepiteliale.

RISULTATI ONCOLOGICI E FUNZIONALI DOPO CORDECTOMIE PARZIALI

La validità oncologica delle escissioni «di minima» con tecnica fonomicrochirurgica utilizzate come trattamento delle precancerosi e dei carcinomi in stadio iniziale (Tis e T1), è avvalorata dai risultati di sopravvivenza libera da malattia e controllo locale a 5 anni rispettivamente pari all'86% e 91% ¹⁶.

Come dimostrato anche da altri Autori ^{14,16} i nostri dati funzionali indicano che la conservazione della quasi totalità del muscolo vocale rappresenta la vera discriminante per ridurre al minimo la disfonia post-chirurgica ²¹. Abbiamo analizzato infatti una coorte di soggetti normali ed un gruppo di Pazienti sottoposti a cordec-tomia subepiteliale (per precancerosi), a cordec-tomia subligamentosa (per carcinomi microinvasivi ed invasivi) e a cordec-tomia transmuscolare (eseguita in Pazienti già sottoposti altrove a biopsie a scopo diagnostico). In tutti questi soggetti sono state eseguite, ad almeno 1 anno dall'intervento chirurgico, una videolaringostroboscopia, una valutazione percettiva della voce, una spirometria ed un'analisi quantitativa mediante Multi Dimensional Voice Program dei parametri di jitter, shimmer, rapporto rumore/armoniche e quoziente fonatorio. Un confronto dei dati funzionali oggettivi tra i quattro gruppi di soggetti mediante il Kruskal-Wallis test, non ha evidenziato alcuna differenza statisticamente significativa tra la voce della popolazione di controllo e quella dei Pazienti sottoposti a cordec-tomia subepiteliale e subligamentosa. Dopo cordec-tomia transmuscolare è invece esitata una disfonia di grado per lo più lieve che però rende statisticamente significative le differenze nei confronti dei soggetti appartenenti agli altri tre gruppi (Tab. III).

Tali risultati sono stati confermati da un trend peggiorativo dei risultati stroboscopici e della valutazione percettiva della voce in Pazienti sottoposti rispettivamente a cordec-tomia subepiteliale, subligamentosa e transmuscolare ²¹.

Queste osservazioni sono state ulteriormente avvalorate in uno studio su 49 Pazienti selezionati affetti da lesioni leuco-eritroplastiche trattate con cordec-tomie tipo I, II e III eseguito presso la nostra Clinica e quella dell'Università di Cagliari. La valutazione dei parametri vocali oggettivi ha dimostrato un miglioramento statistica-

Tab. III.

Mediana (in corsivo), 25° e 75° percentile (in parentesi) dei parametri vocali valutati mediante analisi vocale con Multi Dimensional Voice Program e loro confronto tra il gruppo dei controlli e quelli dei primi 3 tipi di escissione.

	J%	S%	NHR	QF
Controlli (0,41-0,84)	0,56 (3,14-4,80)	3,54 (0,11-0,14)	0,13 (148,85-207,18)	188,55
Tipo I (0,70-3,76)	1,55 (4,72-8,82)	5,44 (0,14-0,33)	0,15 (238,75-312,50)	279,69
Tipo II (0,70-2,54)	1,17 (4,36-7,95)	5,96 (0,13-0,18)	0,16 (265,62-477,50)	346,88
Tipo III (1,01-4,80)	2,05* (6,23-9,05)	7,79* (0,13-0,23)	0,17* (221,25-452,50)	361,10*

J% = jitter, S% = shimmer, NHR = rapporto rumore/armoniche, QF = quoziente fonatorio.

Gli asterischi indicano le differenze statisticamente significative ($p < 0,05$) tra i valori relativi alla cordectomia Tipo III e quelli dei controlli.

mente significativo tra il pre- ed il post-operatorio dei valori di Shimmer e Harmonic to Noise Ratio e, in particolar modo, nei Pazienti sottoposti a cordectomia di tipo I. Il confronto delle variabili, eseguito mediante il test di Mann-Whitney, ha inoltre evidenziato che non vi sono differenze statisticamente significative tra i risultati funzionali ottenuti nelle cordectomia di tipo I rispetto a quelle di tipo II. La sovrapponibilità dei risultati funzionali riscontrata nelle escissioni di tipo I e II avvalorano quindi l'indicazione ad eseguire un'escissione subligamentosa nei casi in cui permanga il dubbio di un'infiltrazione del legamento dopo una valutazione videolaringostroboscopia e/o infusione di fisiologica nello spazio di Reinke¹⁹.

In conclusione, il trattamento delle precancerosi glottiche non può prescindere oggi da un'attenta valutazione pre- ed intra-operatoria di una loro eventuale maggiore aggressività biologica nei confronti delle strutture anatomiche della corda vocale (legamento e muscolo vocale) e delle adiacenti sottosedie laringee (commisura anteriore, ventricolo, sottoglottide). La corretta esecuzione di una biopsia escissionale consente di ottenere, nella maggior parte dei casi, una definitiva diagnosi, stadiazione e terapia della lesione, ottimizzando il rapporto tra radicalità oncologica e risultato vocale. Viceversa, l'esecuzione di biopsie multiple, decorticazioni o stripping mucosali senza un'adeguata valutazione dei margini, fornisce inevitabilmente informazioni istopatologiche incomplete che espongono il Paziente alla morbilità di una seconda procedura diagnostico-terapeutica. Questa, per avere gli stessi criteri di sicurezza prima descritti, deve essere condotta infatti con un'aggressività maggiore (cordectomia transmuscolare o totale), peggiorando significativamente ed in modo irreversibile il risultato funzionale.

In questi ultimi casi, la disfonia postoperatoria secondaria all'insufficienza glottica è solo raramente corretta da una rieducazione logopedica mirata a sfruttare le

possibilità di compenso della corda vocale controlaterale. In caso di persistenza della sintomatologia, alcuni Autori hanno infatti descritto delle tecniche chirurgiche di medializzazione della neocorda cicatriziale con infiltrazione di materiale autologo o eterologo o rimodellamento dello scheletro cartilagineo finalizzate all'ottimizzazione della chiusura glottica²⁴⁻²⁸.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Andrea M, Dias O. *Rigid and contact endoscopy of the larynx*. Eur Arch Otorhinolaryngol 1998;225(Suppl 1):39.
- 2 Andrea M, Dias O, Santos A. *Contact endoscopy of the vocal cord: Normal and pathological patterns*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1995;115:314-6.
- 3 Andrea M, Dias O, Paço J. *Endoscopic anatomy of the larynx*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 1994;2:271-5.
- 4 Andrea M, Dias O. *Rigid and contact endoscopy associated to microlaryngeal surgery*. Arquivos Portugeses de ORL e Patologia Cervico-Facial (Lisboa) 1994;(Suppl 2):218-25.
- 5 Blakeslee D, Vaughan CW, Shapshay SM, Simpson GT, Strong MS. *Excisional biopsy in the selective management of T1 glottic cancer: A three-year follow-up study*. Laryngoscope 1984;94:488-94.
- 6 Crissman JD, Gnepp DR, Goodman ML, Hellquist H, Johns ME. *Preinvasive lesions of the upper aerodigestive tract: Histologic definitions and clinical implications (a symposium)*. Pathol Annu 1987;22:311-52.
- 7 Crissman JD, Fu YS. *Intraepithelial neoplasia of the larynx*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1986;112:522-8.
- 8 Ferlito A, Carbone A, DeSanto LW, Barnes L, Rinaldo A, D'Angelo L, et al. *«Early» cancer of the larynx: The concept as defined by clinicians, pathologists, and biologists*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105:245-50.
- 9 Friedmann I, Ferlito A. *Precursors of squamous cell carcinoma*. In: Ferlito A, ed. *Neoplasms of the larynx*. Edinburgh: Churchill Livingstone 1993:97-111.
- 10 Gillis GM, Incze J, Strong MS, Vaughan CW, Simpson GT. *Natural history and management of keratosis, atypia, carcinoma in situ, and microinvasive cancer of the larynx*. Am J Surg 1983;146:512-6.
- 11 Giudice M, Peretti G, Piazza C, Valentini S, Balzanelli C, Antonelli AR. *Preliminary experience in videokymographic examination of the larynx*. In: Abstract Book of the 6th Symposium of International Association of Phonosurgeons 2000;45.
- 12 Hellquist H, Lundgren J, Olofsson J. *Hyperplasia, keratosis, dysplasia and carcinoma in situ of the vocal cords: A follow-up study*. Clin Otolaryngol 1982;7:11-27.
- 13 Hirano M, Bless DM. *Videostroboscopic examination of the larynx*. San Diego, California: Singular Publishing Group 1993.
- 14 Hirano M, Hirade Y, Kawasaki H. *Vocal function following carbon dioxide laser surgery for glottic carcinoma*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94:232-5.
- 15 Kambic V, Gale N. *Epithelial hyperplastic lesions of the larynx*. Amsterdam, The Netherlands, Elsevier Science B.V. 1995.
- 16 Lai A, Zeitels SM. *Endoscopic treatment of early glottic carcinoma*. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 1996;4:126-33.
- 17 McGuirt WF, Blalock D, Koufman JA, Feehs RS. *Voice analysis of patients with endoscopically treated early laryngeal carcinoma*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1992;101:142-6.
- 18 Ossoff RH, Sisson GA, Shapshay SM. *Endoscopic management of selected early vocal cord carcinoma*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1985;94:560-4.

- ¹⁹ Peretti G, Puxeddu R, Ledda GP, Piazza C, Baruffaldi CB, Colombo A. *La valutazione dei risultati del trattamento logopedico della disfonia nelle lesioni cordali precancerose*. XXXVI Congresso Nazionale SIFEL, Modena 2002, 10-13 Aprile (in stampa).
- ²⁰ Peretti G, Nicolai P, Piazza C, Redaelli De Zinis LO, Valentini S, Balzanelli C. *Oncological results of endoscopic resections by carbon dioxide laser in Tis and T1 glottic carcinomas*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2001;110:801-10.
- ²¹ Peretti G, Nicolai P, Piazza C, Valentini S, Balzanelli C, Redaelli De Zinis LO, et al. *Oncological and functional outcomes in Tis and T1 glottic carcinoma treated by CO2 laser*. In: Abstract Book of the 5th International Conference on Head and Neck Cancer 2000;147-58.
- ²² 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.
- ²³ Peretti G, Cappiello J, Nicolai P, Smussi C, Antonelli AR. *Endoscopic laser excisional biopsy for selected glottic carcinoma*. *Laryngoscope* 1994;104:1276-9.
- ²⁴ Remacle M, Lawson G, Hedayat A, Trussart C, Jamart J. *Medialization framework surgery for voice improvement after endoscopic cordectomy*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258:267-71.
- ²⁵ Remacle M, Eckel HE, Antonelli AR, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, et al. *Endoscopic cordectomy. Proposal for an European Classification*. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:227-31.
- ²⁶ Sllamniku B, Bauer W, Painter C, Sessions D. *The transformation of laryngeal keratosis into invasive carcinoma*. *Am J Otolaryngol* 1989;10:42-54.
- ²⁷ Strong MS, Vaughan CW, Incze J. *Toluidine blue in diagnosis of cancer of the larynx*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1970;91:515-9.
- ²⁸ Zeitels SM, Jarboe J, Franco RA. *Phonosurgical reconstruction of early glottic cancer*. *Laryngoscope* 2001;111:1862-5.
- ²⁹ Zeitels SM. *Phonomicrosurgical treatment of early glottic cancer and carcinoma in situ*. *Am J Surg* 1996;172:704-9.
- ³⁰ Zeitels SM. *Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: The evolution of phonomicrosurgical management*. *Laryngoscope* 1995;105(Suppl 3):1-51.