



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Os fatores de risco na incidência do cancro da laringe

Leonor Isabel Alpalhão Caixeiro

Maio'2019



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Os fatores de risco na incidência do cancro da laringe

Leonor Isabel Alpalhão Caixeiro

Orientado por:

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

Maio'2019

Resumo

O cancro da laringe é um dos mais frequentes cancros da cabeça e do pescoço. São diagnosticados em Portugal cerca de 600 novos casos por ano, correspondendo a 2% de todos os cancros diagnosticados. No entanto, tem sido observado uma diminuição na incidência destes tumores na última década.

Existem já vários fatores de risco bem estabelecidos para o cancro da laringe. Os principais fatores que estão na origem do cancro da laringe são, entre outros o tabaco e o álcool. Existem, porém, outros fatores que têm sido a vir correlacionados com este cancro, nomeadamente, a exposição ambiental, fatores dietéticos, a presença de refluxo, a microbiota, o peso, estrogénios e a infeção pelo HPV.

A modelação da presença dos fatores de risco na população poderá estar envolvida na redução na incidência do cancro da laringe.

PALAVRAS-CHAVE: cancro da laringe; incidência; fatores de risco

Abstract

Laryngeal cancer is one of the most frequent cancers of the head and neck. About 600 new cases per year are diagnosed in Portugal, corresponding to 2% of all cancers diagnosed. Nonetheless there has been a decrease in the incidence of these tumors in the last decade.

There are already several well-established risk factors for laryngeal cancer. The main factors behind laryngeal cancer are tobacco and alcohol. There are, however, other factors that have been correlated with this cancer, namely, environmental exposure, dietary factors, presence of reflux, microbiota, weight, estrogens and infection with HPV.

The change of risk factors in the general population may be involved in reducing the incidence of laryngeal cancer.

KEY-WORDS: laryngeal cancer, incidence; risk factors;

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

Resumo	3
Introdução	5
Incidência e Prevalência do Cancro da Laringe no Mundo e em Portugal	7
Fatores de Risco para o Cancro da Laringe	13
Tabaco	13
Álcool.....	16
Riscos ocupacionais	17
Fatores dietéticos.....	17
Refluxo Gastro-esofágico e Laringo-Esofágico	18
Microbiota	18
Peso	20
Estrogénios.....	20
Vírus do Papiloma Humano (HPV)	20
Campanhas de sensibilização/rastreio de tumores da cabeça e do pescoço	22
Conclusão	23
Agradecimentos	25
Bibliografia	26

Introdução

O cancro é tido como uma doença crónica e representa um grande problema de saúde pública, atingindo anualmente números assustadores de novos casos. Esta patologia apresenta um impacto cada vez maior nas sociedades visto que acarreta custos económicos, físicos, psicológicos e sociais muito elevados. (c. Fig. 2)

O cancro é, presentemente, uma das causas de morte mais relevantes apesar dos avanços científicos conduzirem à aplicação de terapêuticas inovadoras cada vez mais eficazes.

De entre os vários cancros, os tumores da cabeça e do pescoço assumem-se como um grupo heterogéneo de neoplasias que têm origem nas mucosas de revestimento ou nas estruturas de suporte das vias aerodigestivas superiores. Abrangem tumores localizados no lábio, na cavidade oral, na orofaringe, na hipofaringe, na laringe, no nariz e nos seios peri-nasais e nasofaringe, nas glândulas salivares, na glândula tiroideia e nas glândulas paratiroideias, embora muitas vezes, estes dois últimos tumores sejam abordados em uma categoria diferente da dos tumores da cabeça e do pescoço pela sua marcada diferença biológica em relação aos tumores previamente elencados. [1] (c. Fig. 1)

O cancro da laringe é um tumor maligno localizado na laringe, o qual atinge milhares de indivíduos em todo o mundo. Na verdade, o cancro laríngeo mais frequente é, de longe, o carcinoma de células escamosas, sendo que os outros tumores, tais como o sarcoma, o linfoma ou os tumores neuroendócrinos, são, em comparação, extremamente raros.

Muitas vezes, organizam-se os tumores da laringe pela sua localização anatómica, tendo em conta a sua relação com a glote. Por isso, podemos distinguir o carcinoma glótico (que abrange as cordas vocais verdadeiras), o supra-glótico (confinado à área supra-glótica, englobando a margem livre da epiglote, cordas vocais falsas e ventrículos laríngeos), o subglótico (estende-se 10mm ou mais inferiormente à margem livre da corda vocal verdadeira até ao bordo inferior da cartilagem cricoideia) e o transglótico (quando cruza os vários andares da laringe). Os carcinomas glóticos representam a maioria dos cancros da laringe (50%-60%), seguido dos supraglóticos (30%-40%), e, por fim, os subglóticos, que são os menos frequentes (menos de 5%). (c. Fig. 1) [2]

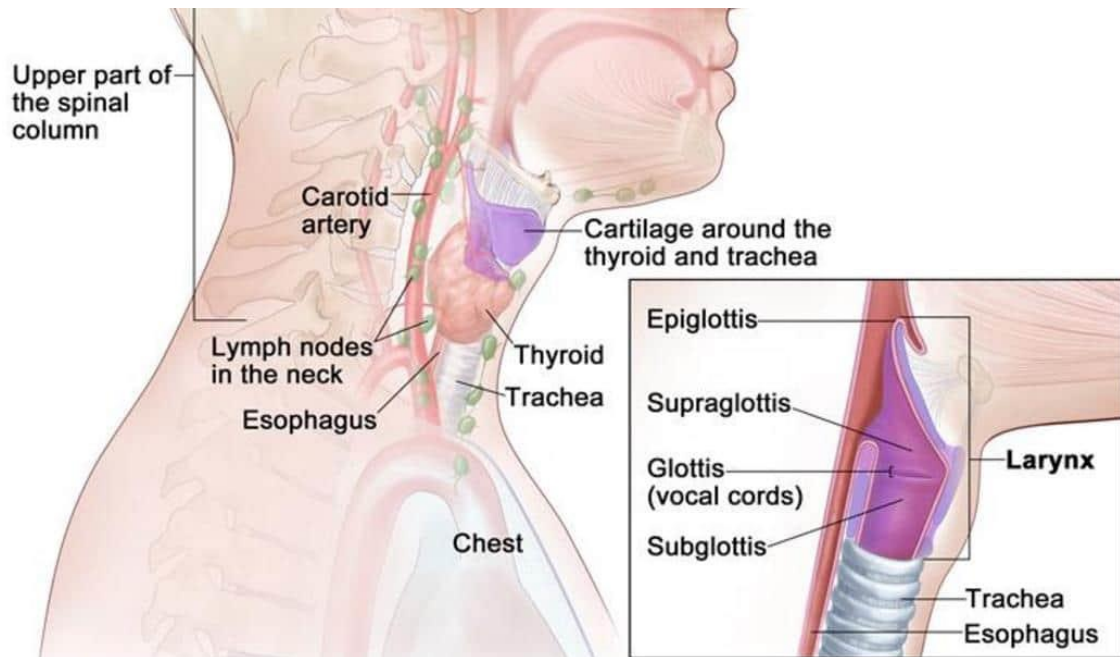


Figura 1: Localizações possíveis do cancro da laringe.

Com efeito, os tumores malignos da laringe, em Portugal, assumem-se como um dos tumores da cabeça e pescoço mais frequentes. [3] Porém, tem-se vindo a evidenciar uma diminuição no número de novos casos de cancro da laringe.

Estes dados revelam a necessidade não só de uma investigação mais apurada, mas também de uma maior inovação no campo do diagnóstico precoce, na descoberta e compreensão da patogénese e nos mecanismos moleculares, que permitam tratamentos mais eficazes nesta área oncológica.

Nesta revisão narrativa da literatura pretende-se caracterizar a incidência do cancro da laringe, quer em Portugal quer no mundo, bem como os seus fatores de risco e a sua prevalência.

Incidência e Prevalência do Cancro da Laringe no Mundo e em Portugal

O cancro da laringe é tido por muitos autores como uma doença multifatorial, influenciada por questões ambientais e estilos de vida. A sua etiologia está ligada a múltiplos fatores como o tabaco, o álcool, a exposição a alguns produtos químicos de risco ocupacional. Alguns estudos, apontam outros fatores relevantes como o refluxo gastro-esofágico e laringo-esofágico, a infeção com o vírus Papiloma Humano (HPV), o regime dietético.

Globalmente, em 2015, o número de novos casos de cancro da laringe foi de 238 000 (190 000 homens e 48 000 mulheres), sendo que o número de mortes estimado seja de 106 000 (86 000 homens e 19 000 mulheres). [3] Tendo em conta que o número total de casos reportados de cancro no mundo foi de 17 481 000 nesse mesmo ano, o cancro da laringe representa, mundialmente, 1.36% de todos os novos casos de neoplasias malignas. [4]

Nos Estado Unidos da América, em 2018, estima-se uma incidência de 13 150 novos casos, sendo destes 10 490 homens e 2 660 mulheres. Por outro lado, estima-se uma mortalidade, nesse ano de 3 710. Destes, 2 970 eram homens e 740 mulheres. [5] Porém, a incidência de novos casos nesse mesmo país, em 2015, tinha sido de 13 560, com um número total de óbitos por esta causa de 2 890. [6] Num período de três anos, observou-se, então, uma diminuição no número de novos casos de cancro da laringe. Apurou-se, contudo, um aumento da mortalidade anual pela neoplasia maligna deste órgão.

Em Portugal, no ano de 2018, o número de novos casos foi 586, tendo sido o 21º cancro mais frequente. Nesse mesmo ano, registaram-se 340 óbitos por neoplasia invasiva da laringe. Foram registados, em território nacional, 58 199 novos casos relativamente ao conjunto de todas os cancros, com uma mortalidade total de 28 960. [7] Consequentemente, resulta que a neoplasia maligna da laringe representa 1.01% de todos os cancros diagnosticados nesse ano em Portugal constituindo, assim, 1.17% das causas de morte por cancro. (c. fig. 3 e 4)

Em 2010, o número de tumores da laringe diagnosticados foi de 626 (cf. Fig. 5), tendo tido uma incidência mais elevada nos grupos etários entre os 45 e os 79 anos (cf.

Fig. 5). 591 (94.41%) destes casos foram homens e apenas 35 casos (5.59%) foram registados em mulheres. (c. fig. 7) [8] Na verdade, importa referir que a incidência de novos casos não foi uniforme em Portugal, tendo sido superior no Arquipélago dos Açores, em comparação com as restantes áreas geográficas do país (cf. Fig. 6). [8]

Em 2000, Portugal registou 924 casos em homens e 63 em mulheres, num total de 987 novas neoplasias malignas invasivas da laringe. [9]

Entre 1988 e 1998, em Portugal, registou-se uma variação na incidência de -0.4% e -0.8%, em homens e mulheres, respetivamente. [9]

Em Portugal, nos últimos anos tem-se vindo a registar um aumento regular na incidência de todas as cancro, numa taxa constante de 3% ao ano. [10] No entanto, a neoplasia maligna da laringe não parece acompanhar esta tendência, apresentando uma redução (cf. Fig. 4) de 621 novos casos em 2010 [8] para 586 em 2018, segundo a mais recente publicação da GLOBOCAN [7].

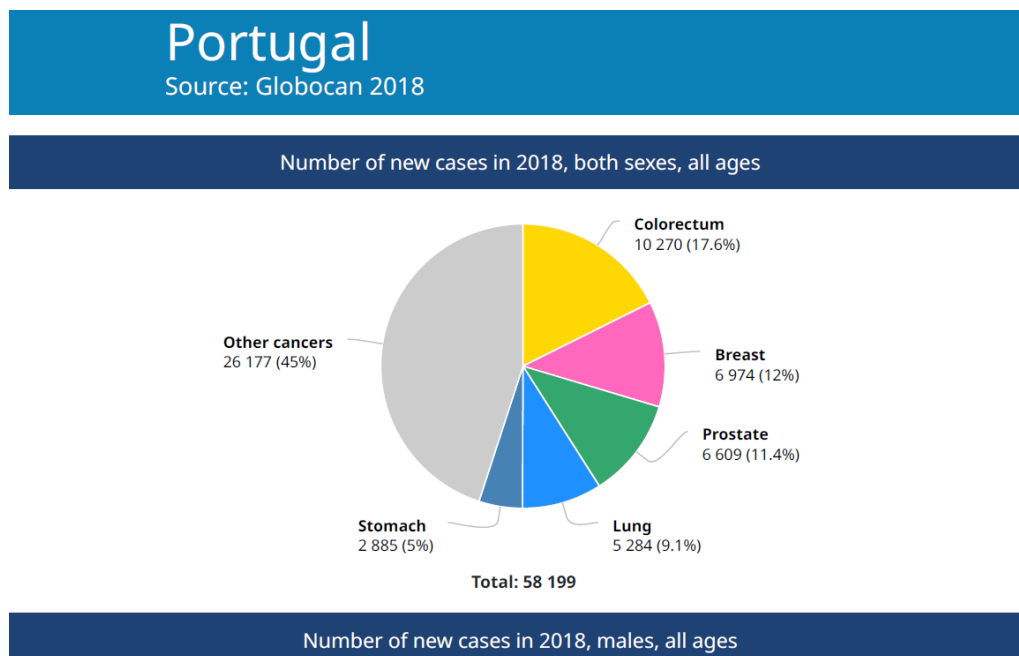


Figura 2: Incidência em 2018 de todas as neoplasias malignas diagnosticadas em Portugal

Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site

Cancer	New cases				Deaths				5-year prevalence (all ages)	
	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Rank	(%)	Cum.risk	Number	Prop.
Breast	6 974	1	12.89	7.42	1 748	5	6.48	1.13	26 329	485.77
Prostate	6 609	2	12.21	7.86	1 879	4	6.96	0.72	22 111	453.92
Colon	5 645	3	10.43	2.56	3 050	2	11.30	1.01	14 913	144.91
Lung	5 284	4	9.77	2.70	4 671	1	17.31	2.28	5 304	51.54
Rectum	4 447	5	8.22	2.10	1 164	8	4.31	0.39	12 714	123.54
Stomach	2 885	6	5.33	1.23	2 275	3	8.43	0.84	4 115	39.99
Bladder	2 340	7	4.32	0.95	1 106	9	4.10	0.27	7 144	69.42
Non-Hodgkin lymphoma	2 084	8	3.85	1.03	991	11	3.67	0.34	5 774	56.11
Thyroid	1 701	9	3.14	1.15	97	26	0.36	0.04	6 504	63.20
Pancreas	1 619	10	2.99	0.64	1 594	6	5.91	0.62	868	8.43
Liver	1 386	11	2.56	0.63	1 372	7	5.08	0.61	909	8.83
Melanoma of skin	1 320	12	2.44	0.73	356	17	1.32	0.15	4 279	41.58
Kidney	1 301	13	2.40	0.70	507	15	1.88	0.18	3 351	32.56
Brain, nervous system	1 225	14	2.26	0.68	1 042	10	3.86	0.54	3 234	31.42
Leukaemia	1 187	15	2.19	0.53	955	12	3.54	0.34	3 055	29.69
Corpus uteri	1 069	16	1.98	1.07	322	20	1.19	0.22	3 908	72.10
Multiple myeloma	1 034	17	1.91	0.51	708	13	2.62	0.28	2 480	24.10
Lip, oral cavity	893	18	1.65	0.48	307	21	1.14	0.16	2 670	25.94
Cervix uteri	750	19	1.39	0.84	340	18	1.26	0.29	2 321	42.82
Oesophagus	706	20	1.30	0.40	599	14	2.22	0.33	723	7.03
Larynx	586	21	1.08	0.36	340	19	1.26	0.19	1 787	17.36
Ovary	574	22	1.06	0.57	412	16	1.53	0.34	1 520	28.04
Hypopharynx	419	23	0.77	0.28	180	24	0.67	0.12	717	6.97
Gallbladder	406	24	0.75	0.14	305	22	1.13	0.09	366	3.56
Oropharynx	341	25	0.63	0.22	182	23	0.67	0.11	1 132	11.00
Hodgkin lymphoma	230	26	0.43	0.16	51	30	0.19	0.02	868	8.43
Vulva	222	27	0.41	0.14	100	25	0.37	0.04	636	11.73
Anus	178	28	0.33	0.08	47	31	0.17	0.02	503	4.89
Testis	147	29	0.27	0.22	18	33	0.07	0.02	595	12.21
Nasopharynx	141	30	0.26	0.09	80	27	0.30	0.05	436	4.24
Penis	110	31	0.20	0.11	40	32	0.15	0.03	350	7.19
Kaposi sarcoma	105	32	0.19	0.06	15	35	0.06	0.01	316	3.07
Salivary glands	105	33	0.19	0.04	55	29	0.20	0.02	254	2.47
Mesothelioma	54	34	0.10	0.03	57	28	0.21	0.03	55	0.53
Vagina	33	35	0.06	0.02	17	34	0.06	0.01	82	1.51
All cancer sites	58 199	-	-	25.57	28 960	-	-	10.60	155 645	1512.41

Age-standardized (World) incidence rates per sex, top 10 cancers

Figura 3: Incidência, por ano, de neoplasias malignas da laringe diagnosticadas em Portugal em 2018

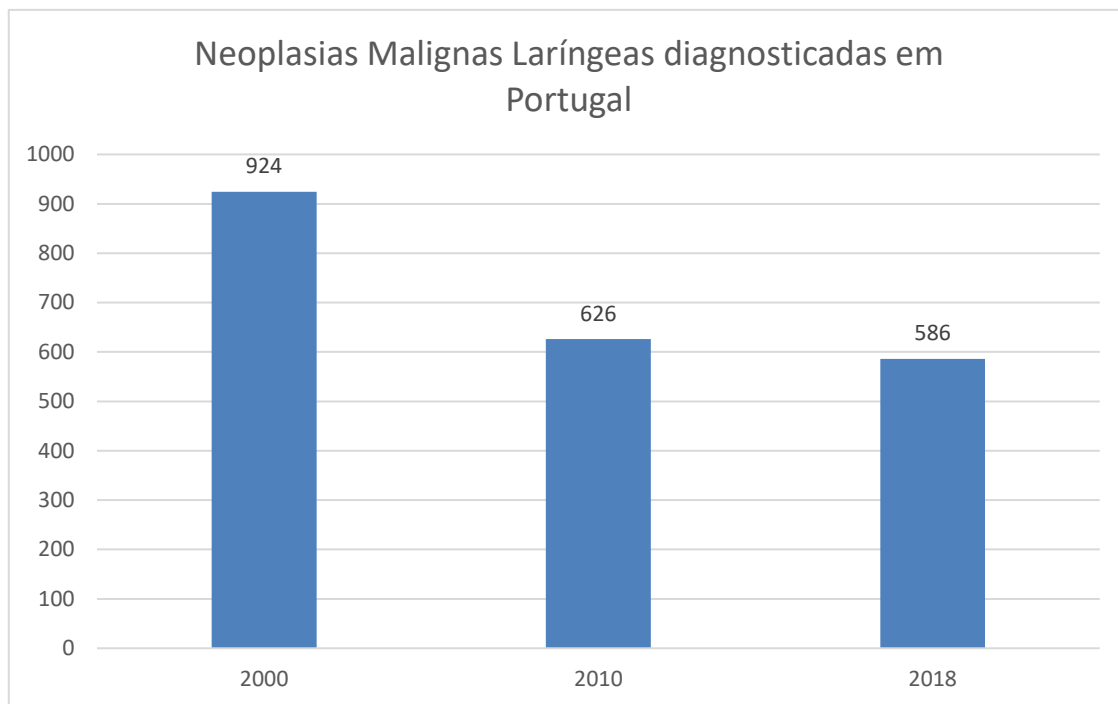


Figura 4: Incidência, por ano, de neoplasias malignas laríngeas diagnosticadas em Portugal

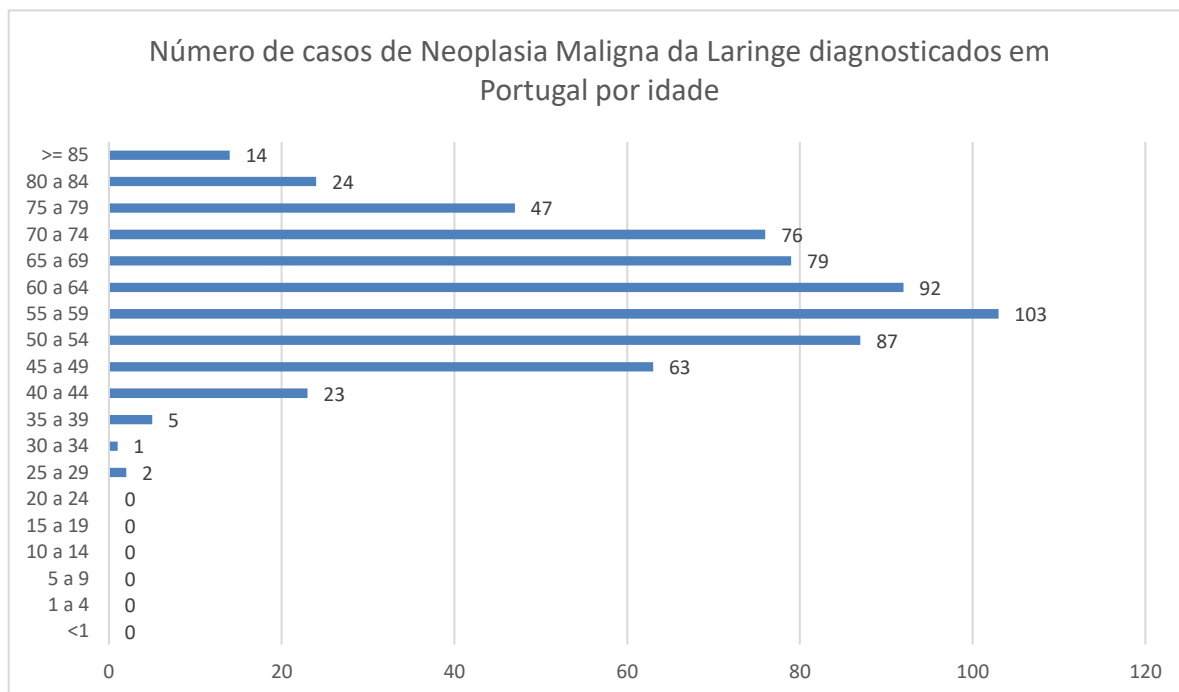


Figura 5: Incidência de neoplasias malignas laríngeas diagnosticadas em Portugal por idade (em 2010)

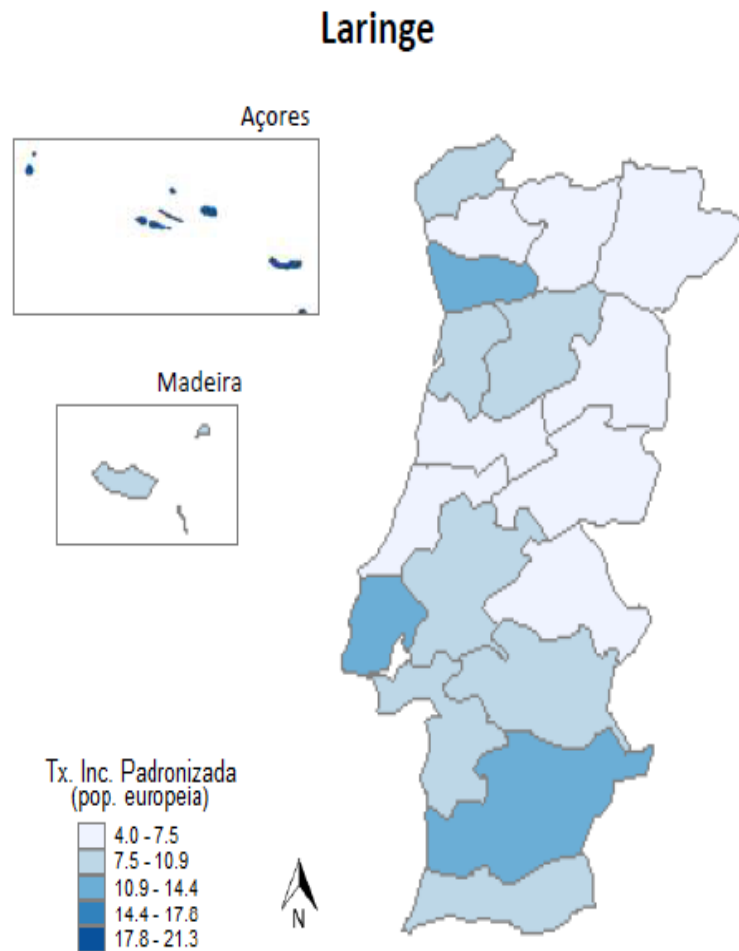


Figura 6: Distribuição geográfica dos tumores da laringe em Portugal, 2010 – sexo masculino (em 2010) (adaptado de [7])

Dos dados apresentados anteriormente relativos a 2010, é, ainda, possível salientarmos em Portugal, a diferença entre os sexos no que respeita à incidência de neoplasia maligna da laringe (cf. Fig. 7), sendo, de longe, mais frequente no sexo masculino do que no feminino (94.41% em homens e 5.59% em mulheres) [7], facto que aparenta ser também uma característica comum em todo o Mundo. [3]

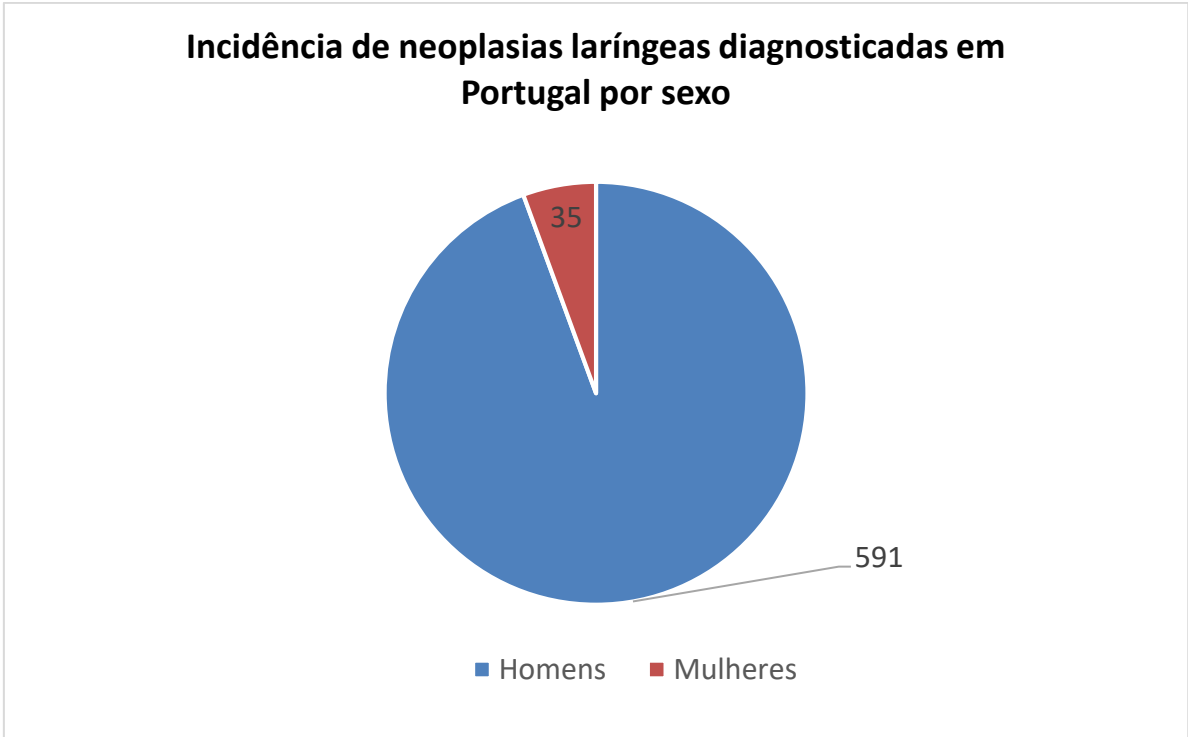


Figura 7: Incidência de neoplasias malignas laríngeas diagnosticadas em Portugal, por sexo (em 2010)

Fatores de Risco para o Cancro da Laringe

Podem ser considerados múltiplos os fatores de risco que contribuem para o aparecimento do cancro da laringe. De entre estes, importa salientar pela sua relevância não só o tabaco e o álcool mas também os fatores ambientais, dietéticos, presença de refluxo, microbiota da cavidade oral e o papel os estrogénios e do vírus do papiloma humano (HPV).

Tabaco

O uso de tabaco tem sido associado a um risco linear no desenvolvimento de cancro laríngeo, sendo que os fumadores (definidos como alguém que tenha alguma vez fumado) apresentam um risco 10 a 15 vezes superior ao dos não fumadores. Todavia, os fumadores com maior carga tabágica podem ter um risco relativo superior a 30%. [11] Foi demonstrado uma associação dose-resposta, tanto na intensidade, como na duração do tabagismo, independentemente da forma de consumo do tabaco. [10] Para além disso, a probabilidade de desenvolver cancro da laringe parece diminuir nos indivíduos que tenham cessado o tabagismo, sobretudo aqueles que pararam há mais de 15 anos.[12]

Para além da relação entre tabaco e cancro da laringe foi também comprovada uma relação linear entre a quantidade de álcool consumida e o risco de desenvolver cancro. Num estudo que examinou o risco do consumo de álcool para cada neoplasia maligna, foi relatado um risco relativo de neoplasia maligna laríngea de 2.46 para quem consumia 8 ou mais unidades de álcool. [13]

Convém, ainda, frisar, que o álcool e o tabaco aparentam ter um efeito multiplicador no risco de cancro laríngeo. [14]

Em Portugal, segundo dados do Inquérito Nacional de Saúde 2014, cerca de 58% dos residentes nunca tinham fumado; 20% eram fumadores e cerca de 22% eram ex-fumadores. De realçar que, entre 2005 e 2014, assistimos a uma redução relativa de 4,3% no número de fumadores. [15]

No período compreendido entre 1987 e 2014 notou-se uma franca diminuição na percentagem de fumadores do sexo masculino (cf. Fig. 8). Porém, no que respeita ao sexo

feminino, a porcentagem de fumadores tem vindo a aumentar (cf. Fig. 9), mantendo-se, no entanto, bastante inferior à do sexo masculino. [14]

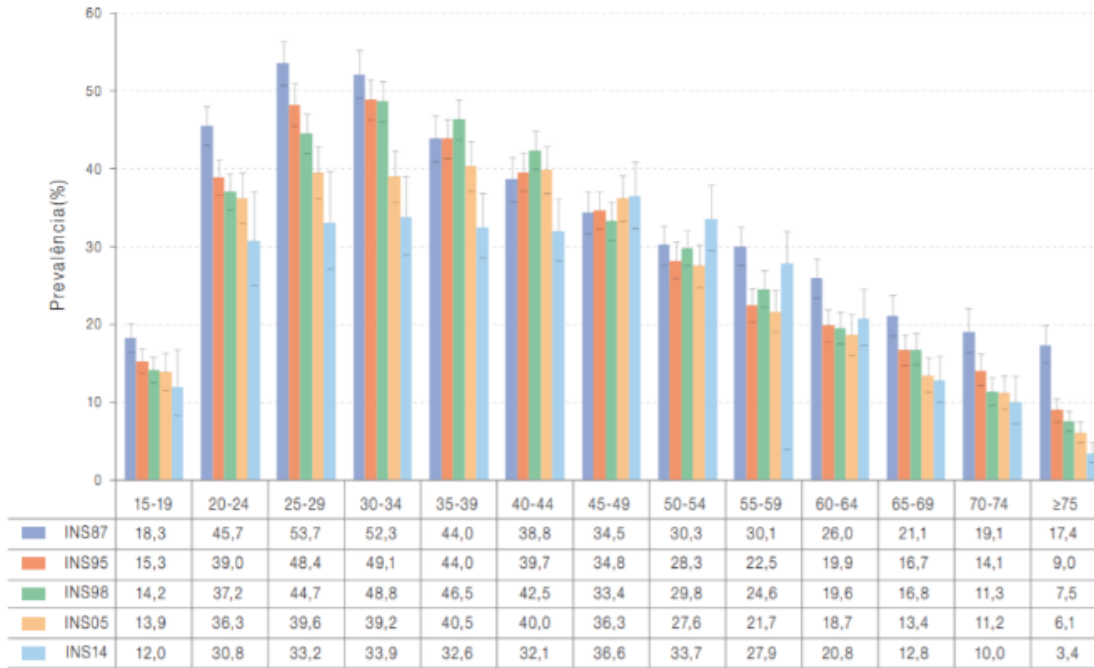


Figura 8: Prevalência de fumadores do sexo masculino nos respetivos grupos etários e intervalos de confiança [16]

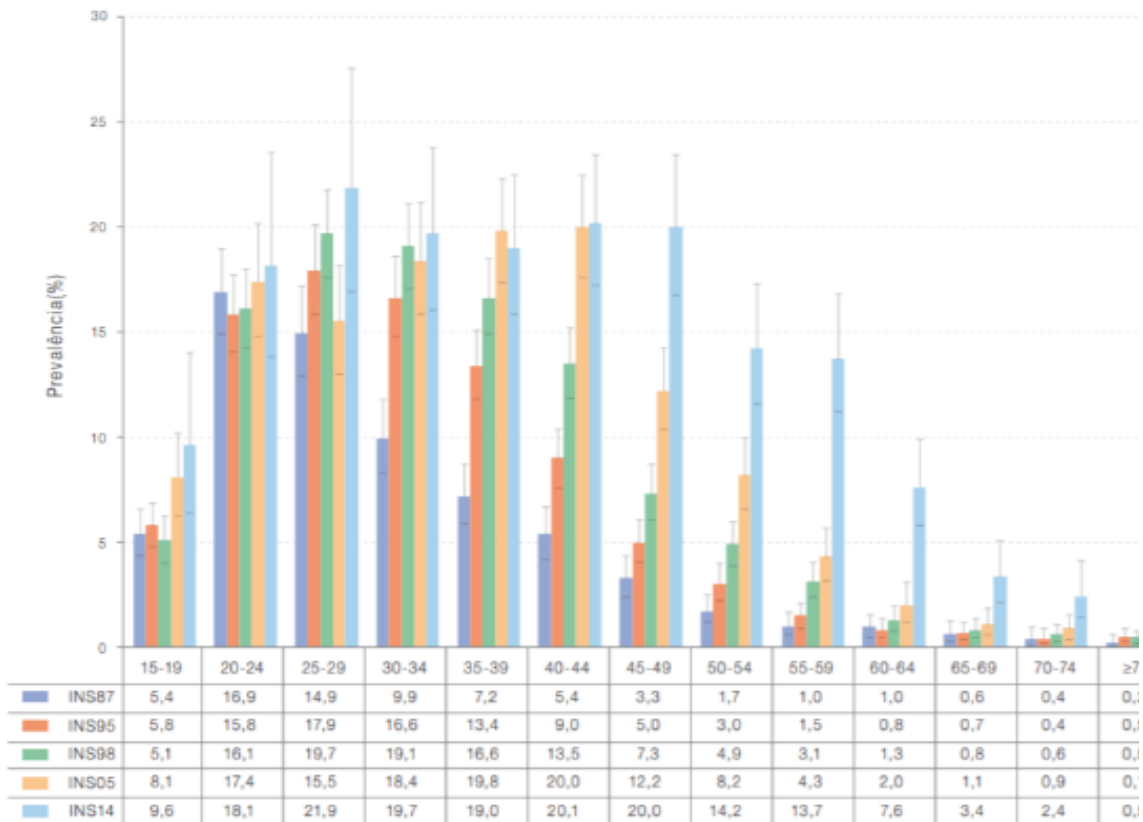


Figura 9: Prevalência de fumadores do sexo feminino nos respectivos grupos etários e intervalos de confiança [16]

Considerando que a esmagadora maioria dos casos de cancro laríngeo, em Portugal, pertencem ao sexo masculino (94.41%) e a sua incidência está a diminuir, é razoável pensar-se que a associação entre a redução do tabagismo pode explicar, pelo menos, em parte, a redução da incidência de cancro da laringe uma vez que o número de fumadores homens está a reduzir no nosso país.

Esta relação já foi associada à população australiana no período de 1977 a 2005, na medida em que foi demonstrado que a redução na incidência de cancro laríngeo tinha sido atribuída à redução do tabagismo nos homens desde a década de 70. [17]

Em Espanha, um estudo relatou uma tendência para a diminuição do número de neoplasias malignas diagnosticadas, tanto em mulheres (alteração percentual anual) nas mulheres de -0.13% e nos homens de -12.80% , com significado estatístico nestes últimos. Com efeito, atribuíram esta variação à redução da prevalência de fumadores e ao sucesso das campanhas anti-tabaco. [18]

A Finlândia foi um dos primeiros países do mundo ocidental em que foi descrito uma redução na incidência do cancro laríngeo, sobretudo no que respeita aos cancros supra-glóticos. Mais uma vez, atribuíram a diminuição na incidência desta neoplasia à redução do número de homens fumadores entre 1960 e 1981 (de 58% para 37%). [19]

No Brasil, mais concretamente na cidade de São Paulo, as taxas de incidência por cancro de laringe têm também diminuído desde o final da década de 80 do século passado, porém, entre as mulheres as taxas tem sido estáveis. Mais uma vez, é sugerida que estas tendências expressam claramente as mudanças no comportamento de homens e mulheres em relação ao consumo de cigarros. [20]

Um paralelismo similar pode ser estabelecido no que toca ao cancro do pulmão, na medida em que este tipo de cancro viu a sua incidência descer com a diminuição da prevalência do tabagismo no sexo masculino. No entanto, ao nível da população feminina, tal efeito não foi observado, certamente muito por consequência do recente aumento dos seus hábitos tabágicos. [21]

Álcool

Se por um lado, o consumo do tabaco está relacionado com o aparecimento de casos de cancro da laringe, o álcool é, também, por outro lado, um fator a ter em conta no aparecimento de novos casos do tipo de cancro que nos encontramos a estudar. O consumo combinado de ambas as substâncias potencia o risco de desenvolver cancro da laringe.

Segundo dados do Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências, a prevalência do consumo de bebidas alcoólicas diminuiu no período compreendido entre 2001 e 2013 na maioria dos casos analisados. (c. fig. 10)

Grupo Etário/Ano		Pop. Total			Pop. Jovem Adulta			15-24			25-34			35-44			45-54			55-64		
		15-64			15-34			2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012
Prevalências/Sexo		2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012	2001	2007	2012
P LV	Total	75,6	79,1	73,6	73,3	77,4	72,1	66,0	74,3	68,9	80,1	79,8	74,6	77,8	80,5	75,0	78,5	81,8	74,4	75,8	78,2	73,7
	Masculino	85,2	88,9	85,1	79,9	84,3	80,6	70,1	78,8	73,2	89,1	88,6	86,7	89,0	91,7	85,4	89,8	92,6	87,1	90,4	92,6	91,7
	Feminino	66,4	69,5	62,6	66,6	70,3	63,6	61,8	69,5	64,6	71,1	70,9	62,9	67,7	69,7	65,2	68,0	71,5	62,6	63,1	65,2	57,6
P 12M	Total	65,9	70,6	61,1	65,9	70,5	61,0	59,6	68,3	58,3	71,9	72,2	63,1	68,7	71,8	62,4	67,5	72,4	61,2	60,5	67,1	59,8
	Masculino	78,4	81,9	73,6	74,6	79,0	71,2	65,4	74,5	65,2	83,4	82,5	76,3	83,3	85,1	72,2	81,6	83,1	74,5	79,1	83,7	79,1
	Feminino	54,0	59,6	49,3	57,1	61,8	50,7	53,6	61,8	51,2	60,4	61,7	50,4	54,7	58,8	53,2	54,4	62,3	48,8	44,2	52,3	42,6
P 30D	Total	59,1	59,6	50,3	57,8	56,7	47,0	49,0	51,7	42,4	65,6	60,5	50,6	62,2	62,0	52,1	61,8	63,2	52,4	56,2	59,5	52,3
	Masculino	73,6	75,5	66,2	68,9	69,7	60,5	57,0	61,2	52,4	79,5	76,4	67,3	79,0	80,0	65,8	78,5	78,0	69,5	76,2	81,8	74,5
	Feminino	45,1	44,0	35,2	46,6	43,3	33,5	40,9	41,9	32,2	51,6	44,4	34,5	46,0	44,3	39,1	46,4	49,1	36,6	38,7	39,5	32,4

Figura 10: Prevalências de consumo de alguma bebida alcoólica, ao longo da vida (PLV), últimos 12 meses (P 12M) e últimos 30 dias (P30D), segundo o ano e grupo etário, por sexo (%) [adaptado de 17]

Embora a prevalência do consumo de algumas bebidas alcoólicas tenha diminuído no início deste milénio, a prevalência de consumidores diários de álcool continua a ser bastante alta. Segundo dados da Direção Nacional de Saúde, em 2014, 38,3% dos homens portugueses consumiam álcool diariamente. Este valor corresponde, efetivamente, ao valor mais alto na União Europeia. Ainda que em menor percentagem do que os homens, as mulheres portuguesas registaram também um consumo diário de álcool muito elevado (11,8%). [15]

Sendo o álcool, a par do tabaco, o principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasias malignas da laringe, a manutenção dos elevados consumos diários de álcool

poderá minimizar os efeitos da redução do tabagismo na prevalência do cancro da laringe a longo-prazo.

Riscos ocupacionais

Se o tabaco e o álcool são, vulgarmente, apontados como principais fatores de risco para o cancro da laringe, múltiplos agentes ocupacionais têm sido correlacionados com o risco de carcinoma de células escamosas da laringe, como é o caso dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e dos compostos da indústria têxtil. [19], [50]

Um risco significativamente aumentado de cancro da laringe foi observado em algumas categorias ocupacionais, nomeadamente “mineiros”, alfaiates”, “ferreiros”, “pintores”, “construtores civis e carpinteiros”, mais uma vez estabelecendo uma relação entre o ambiente profissional e o desenvolvimento desta neoplasia. [24]

Os asbestos, tradicionalmente associados ao desenvolvimento de cancros do pulmão e mesoteliomas, parecem ter também um papel no desenvolvimento de neoplasias malignas laríngeas. [25] Em Portugal, houve uma evolução do problema do amianto desfasada no tempo devido a uma industrialização mais tardia. [26] À luz da legislação comunitária, têm sido realizados esforços para uma eliminação dos materiais que contém amianto dos edifícios públicos. Consequentemente, têm-se observado uma diminuição na incidência de mesoteliomas em Portugal (1306 mortes por mesotelioma entre 1994 e 2010 e no período compreendido entre 2002 e 2014, ocorreram 199 óbitos por esta causa). [27]

Fatores dietéticos

Os fatores dietéticos têm, também, sido associados ao desenvolvimento de diferentes formas de cancros aerodigestivos, nomeadamente ao desenvolvimento do cancro da glândula laríngea, sobretudo, no que toca ao consumo elevado de carnes vermelhas e ao reduzido consumo de frutas e legumes. [28] Estes últimos, ricos em flavanonas e flavonóis, fibras e variados micronutrientes. [29]

O papel da dieta como fator de risco para ser ainda mais proeminente nos fumadores e/ou indivíduos com elevados consumos alcoólicos. [30]

Por outro lado, o consumo de chá não parece ter um impacto negativo na incidência do cancro maligno da laringe. Pelo contrário, foi sugerido uma associação inversa entre estes dois elementos. [31] [32]

Refluxo Gastro-esofágico e Laringo-Esofágico

Atualmente, o papel tanto do refluxo gastroesofágico como do refluxo laringo-esofágico na carcinomatose laríngea continua a ser controverso. Em 2006, num estudo caso-controlo, foi relatado um risco relativo de neoplasia maligna laríngea de 2.11% para indivíduos que relataram um ou vários episódios de sintomatologia de refluxo gastro-esofágico. [33] Porém, em 2013, uma revisão literária sugeriu que a relação entre o refluxo e o cancro da laringe seria simplesmente uma relação de associação e não de causa-efeito. [34]

Observa-se uma prevalência, em Portugal, de sintomatologia de refluxo gastro-esofágico de 34.7%, sendo análogo ao dos países ocidentais, e que se estima de 30%. Este valor tem-se mantido, aparentemente, estável ao longo dos anos. [35]

Microbiota

Curiosamente, a microbiota dos doentes com cancro da laringe difere da população normal. As bactérias *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium sp*, *Prevotella intermedia*, *Prevotella tanneriae*, *Prevotella oris*, e *Prevotella nigrescens* foram encontradas com maior frequência na faringe de doentes com cancro laríngeo.

Por outro lado, foram encontrados com menor frequência os *Streptococcus*, nomeadamente os *Streptococcus parasanguinis*, conforme se evidencia na Figura 11. [36] É levantada, então, a questão se a diferente microbiota constitui um fator de risco com intervenção na carcinogénese, ou apenas, uma consequência desta.

Bacterial taxon	% of reads for group			Corrected P value ^d
	LSCC subjects ^a	Controls ^b	P value ^c	
Phyla				
<i>Fusobacteria</i>	17.8	10.3	0.007	0.023
<i>Actinobacteria</i>	4.6	8.6	0.006	0.023
<i>Spirochaetes</i>	0.3	0.1	0.006	0.023
Genera				
<i>Streptococcus</i>	31.4	46	0.003	0.025
<i>Fusobacterium</i>	14.5	6.8	0.004	0.024
<i>Prevotella</i>	12.7	7.6	0.003	0.024
<i>Parvimonas</i>	3.2	0.8	0.001	0.012
<i>Peptostreptococcus</i>	2.6	0.5	<0.001	0.008
<i>Rothia</i>	1.7	4.1	0.01	0.044
<i>Dialister</i>	0.7	0.1	0.012	0.047
<i>Catonella</i>	0.5	0.1	0.001	0.012
<i>Selenomonas</i>	0.4	0.1	0.003	0.024
<i>Peptostreptococcaceae</i> <i>incertae sedis</i>	0.4	0.03	0.002	0.024
<i>Treponema</i>	0.3	0.1	0.006	0.032
<i>Burkholderia</i>	0.02	0.001	0.007	0.033

Figura 11: Diferenças na microbiota da faringe de doentes com carcinoma laríngeo pavimento-celular (LSCC) e em pessoas controlo. [adaptado de 36]

Um outro estudo detetou a presença de infeção de *Helicobacter pylori* por técnicas de PCR na mucosa da laringe. Doentes com neoplasia maligna da laringe parecem ter taxas de infeções superiores ao grupo do controlo, conforme observado na Figura 12, sugerindo que este possa ser um fator de risco independente para o carcinoma pavimento-celular da laringe. [37] Não foi, no entanto, testado o papel da erradicação deste organismo no cancro da laringe.

	Cases		Controls		p* crude OR 95 % CI
	N	%	N	%	
<i>H. pylori</i> infection					<0.001
No infection	23	28.4	56	74.7	7.43
Infection	58	71.6	19	25.3	3.46–16.13

Figura 12: Diferença entre a prevalência de infeção por *H. pylori* em doentes com carcinoma pavimento-celular da laringe e casos controlo. [adaptado de 36]

Peso

Classicamente, a maioria dos cancros estão associadas ao excesso de peso. No entanto, o carcinoma laríngeo não se parece pautar por esta relação. Porém, foi estabelecida uma associação entre uma menor razão cintura/anca e uma maior incidência de neoplasia maligna laríngea. [38]

Estrogénios

Como apresentado anteriormente, o carcinoma pavimento-celular da laringe é um dos processos neoplásicos invasivos com uma maior razão de incidência entre homens e mulheres – a incidência deste cancro é exuberantemente maior no sexo masculino do que no feminino.

Este facto, não parece ser apenas explicado pelas diferenças no consumo de álcool, tabaco e da dieta entre os dois sexos.

Foi sugerido um papel dos estrogénios na redução do risco de carcinoma invasivo da laringe. Para além disso, o uso exógeno de estrogénios pareceu ter um perfil de risco favorável. [39], [40]

Por outro lado, os doentes com processos neoplásicos malignos da laringe, mostraram ter níveis séricos de androgénios mais elevados do que os do grupo de controlo. Em doentes com lesões apenas hiperplásicas da laringe, não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos.[41]

Vírus do Papiloma Humano (HPV)

Os papilomas laríngeos constituem processos neoplásicos muito frequentes da laringe. Estes têm etiologia viral, sendo o agente mais frequentemente incriminado o Vírus do Papiloma Humano (HPV) (serotipos 6 e 11). Embora as suas características sejam essencialmente de benignidade, possuem risco de malignização, embora este seja baixo. Pelas suas manifestações clínicas e também pelo seu potencial contagioso, é recomendado a intervenção cirúrgica destas lesões. [42]

Os papilomas laríngeos, são, portanto, considerados neoplasias benignas da laringe, não sendo, portanto, incluídos nos estudos epidemiológicas nas neoplasias malignas deste órgão.

Como mencionado anteriormente, a associação entre os papilomas laríngeos e o HPV é clara, bem como a associação entre este vírus e outras neoplasias malignas invasivas de outras localizações de tumores da cabeça e pescoço.

Porém, a relação entre o HPV e o carcinoma da laringe parece ser mais incerta, tendo motivado, ao longo das últimas décadas, vários estudos no sentido de esclarecer esta possível associação.

Estima-se que a percentagem de infeção por HPV em doentes com carcinoma de células escamosas da laringe seja de 13.2-25%, sugerindo que a infeção de HPV não parece ser uma causa major na patogénese do cancro da laringe. [43], [44], [45]

No entanto, é possível que tenha um papel relevante num grupo restrito de cancros da laringe, particularmente, no sexo feminino. [46]

Num estudo desenvolvido nos Estados Unidos da América, foram detetados 13 genótipos diferentes em tecidos de carcinoma de células escamosas da laringe. Os tipos mais frequentemente detetados foram o HPV16 e o HPV33. [45] Tal é parcialmente concordante com o facto de os genótipos mais frequentemente associados a alto risco oncogénico serem o 16 e o 18, sendo o 33 classicamente atribuído a um risco moderado de oncogenicidade nos tumores cujo efeito oncogénico do HPV está mais comprovado, como é o caso, do cancro do colo do útero, cancro da orofaringe e cancro do pénis. [43]

A vacina recomendada no Programa Nacional de Vacinação de 2017 é uma vacina 9-valente, que cobre, entre outros genótipos, o HPV 16 e o 33. [47]

Curiosamente, neste mesmo estudo, a percentagem de deteção de HPV foi superior nas mulheres (33%) do que nos homens (18%), apontando, mais uma vez, para uma diferença nos fatores de risco e biologia destes tumores nos diferentes sexos. [45]

Campanhas de sensibilização/rastreio de tumores da cabeça e do pescoço

Ao longo dos últimos anos, tem sido renovado o interesse na implementação de várias campanhas de sensibilização para as manifestações clínicas precoces de patologia da cabeça e do pescoço e da importância de estas serem investigadas.

Salienta-se como uma data importante o dia 16 de abril, uma vez que marca o dia Mundial da Voz. Nesta ocasião são feitos, anualmente, em vários pontos dos vários rastreios para o diagnóstico precoce de patologia laríngea.

Embora seja difícil investigar as implicações de campanhas isoladas de rastreio e sensibilização, foi tentada a avaliação do impacto de uma campanha pública de prevenção de cancro da laringe em 2011, no Reino Unido. Não foi possível detetar diferenças estatisticamente significativas na incidência de cancro da laringe precoce e tardio entre 2009-2014. No entanto, apontam-se como limitações, aspetos como o curto período de seguimento e ter sido uma ação única isolado no tempo e no espaço. [48]

Consequentemente, não nos é possível afirmar que estas campanhas possam, de facto, ter um impacto significativo na redução da incidência da neoplasia laríngea. No entanto, esta é uma possibilidade à qual deveremos estar atentos e valorizar doravante.

Conclusão

Os últimos anos de investigação nesta área têm permitido acumular evidências sobre a importância dos fatores de risco ambientais no desenvolvimento e progressão das neoplasias malignas laríngeas.

Num primeiro momento, foi fortemente estabelecida a relação entre o consumo de tabaco e a incidência de neoplasias da cavidade oral. Para além desta relação, foi também estabelecida uma causalidade entre a quantidade de tabaco consumida e o risco deste cancro.

Com o estabelecimento de múltiplas e variadas campanhas anti-tabaco e da implementação de medidas de apoio de cessação tabágica, observou-se uma redução no número de fumadores do sexo masculino em Portugal nas últimas décadas.

Não surpreendentemente, a incidência de neoplasias malignas laríngeas tem vindo a diminuir, acompanhando a redução do consumo de tabaco em Portugal.

Contudo, o consumo de álcool em Portugal continua a ser elevado, sendo mesmo o mais elevado da União Europeia. A par do tabaco, este é considerado o fator de risco mais importante para a neoplasia maligna laríngea, sendo que a manutenção dos consumos elevados poderá ameaçar a diminuição sustentada que temos observado na incidência de cancro da laringe.

Porém, os fatores de risco para o carcinoma pavimento-celular da laringe não se limitam ao tabaco e ao álcool. O tipo de profissão, o baixo peso, a dieta e os hábitos de vida, o uso de estrogénios exógenos, a microbiota da cavidade oral parecem ter também um papel importante no risco de desenvolver uma neoplasia invasiva da laringe. Ao longo dos anos foram também propostas associações entre o refluxo gastro e laringo-esofágico com esta neoplasia, que não aparentam causalidade. O papel do HPV continua a ser controverso neste tipo de cancro.

Salienta-se a importância do Registo Nacional Oncológico como uma importante ferramenta de trabalho, permitindo a recolha de dados importantes na compreensão das características epidemiológicas das diferentes patologias neoplásicas invasivas. Contudo, lamenta-se, apenas a publicação pública destes dados em 2010, tendo sido

posteriormente, restringido o acesso a estes dados a uma plataforma informática apenas acessível com perfil de acesso, sem a sua disponibilização pública.

Agradecimentos

À minha família, em especial aos meus pais, pelo apoio e compreensão, encorajamento e amor incondicional proporcionando-me as condições e oportunidades para chegar até aqui.

Ao Dr. Marco Simões pela disponibilidade e simpatia demonstradas, pela revisão crítica do texto, esclarecimentos, opiniões e sugestões relevantes efetuadas ao longo da orientação.

Ao Prof. Doutor Óscar Dias pelo gosto inculcido pela disciplina de Otorrinolaringologia.

Aos meus professores pela partilha de conhecimentos, pelo acompanhamento, dedicação e simpatia demonstrados ao longo de todo o meu percurso académico.

Aos meus amigos e colegas pela colaboração e espírito de entreatajuda que me ajudou a concluir mais uma etapa, bem como, pela amizade e apoio que me ajudou a superar todas as adversidades encontradas no caminho.

Bibliografia

- [1] Gupta, B., Johnson, N. W., & Kumar, N. (2016). Global Epidemiology of Head and Neck Cancers: A Continuing Challenge. *Oncology*, 91 (1), 13 – 23.
<https://doi.org/10.1159/000446117>
- [2] Mastronikolis, N., Papadas, T. et al. (2008) Head and Neck: Laryngeal tumors: an overview
- [3] Estêvão, R., Santos, T., Ferreira, A., Machado, A., Fernandes, J., & Monteiro, E. (2016). Características Epidemiológicas e Demográficas dos Doentes Portadores de Tumores da Cabeça e Pescoço no Norte de Portugal: Impacto na Sobrevivência. *Acta Médica Portuguesa*, 29(10), 597. <https://doi.org/10.20344/amp.7003>
- [4] Fitzmaurice, C., Allen, C., Barber, R. M., Barregard, L., Bhutta, Z. A., ... Naghavi, M. (2017). Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-years for 32 Cancer Groups, 1990 to 2015. *JAMA Oncology*, 3(4), 524.
<https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5688>
- [5] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2018). Cancer statistics, 2018. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(1), 7–30. <https://doi.org/10.3322/caac.21442>
- [6] Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2015). Cancer statistics, 2015. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65(1), 5–29. <https://doi.org/10.3322/caac.21254>
- [7] GOBLOCAN 2018
- [8] RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2016.
- [9] Pinheiro, P. S., Tyczyński, J. E., Bray, F., Amado, J., Matos, E., & Parkin, D. M. (2003). Cancer incidence and mortality in Portugal. *European Journal of Cancer*, 39(17), 2507–2520. [https://doi.org/10.1016/s0959-8049\(03\)00570-7](https://doi.org/10.1016/s0959-8049(03)00570-7)
- [10] Mirando, N., Gonçalves, M., Andrade, C., Santos, G. (2017) Programa nacional para as doenças oncológicas – 2017. DGS. Disponível em: <https://www.dgs.pt/portal-da-estatisticada-saude/diretorio-deinformacao/diretorio-de-informacao/porserie.aspx>

- [11] Kuper, H., Boffetta, P., & Adami, H.-O. (2002). Tobacco use and cancer causation: association by tumour type. *Journal of Internal Medicine*, 252(3), 206–224.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2796.2002.01022.x>
- [12] Zuo, J.-J., Tao, Z.-Z., Chen, C., Hu, Z.-W., Xu, Y.-X., Zheng, A.-Y., & Guo, Y. (2016). Characteristics of cigarette smoking without alcohol consumption and laryngeal cancer: overall and time-risk relation. A meta-analysis of observational studies. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 274(3), 1617–1631.
<https://doi.org/10.1007/s00405-016-4390-x>
- [13] Boffetta, P., & Hashibe, M. (2006). Alcohol and cancer. *The Lancet Oncology*, 7(2), 149–156. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(06\)70577-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(06)70577-0)
- [14] Bosetti, C., Gallus, S., Franceschi, S., Levi, F., Bertuzzi, M., Negri, E., ... La Vecchia, C. (2002). Cancer of the larynx in non-smoking alcohol drinkers and in non-drinking tobacco smokers. *British Journal of Cancer*, 87(5), 516–518.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600469>
- [15] Ministério da Saúde (2018), Retrato da Saúde, Portugal.
- [16] Serviço de Intervenção nos Comportamentos Aditivos e nas Dependências: Direção de Serviços de Monitorização e Informação / Divisão de Estatística e Investigação (2016) Relatório Anual 2015 A Situação do País em Matéria de Álcool
- [17] Leite, A., Machado, A., Pinto, S., Dias, C. (2017) Caraterísticas sociodemográficas dos fumadores diários em Portugal Continental, Análise comparativa dos Inquéritos Nacionais de Saúde. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge
- [18] Luke, C., Yeoh, E., Roder, D. (2008) Exploring Trends in Laryngeal Cancer Incidence, Mortality and Survival: Implications for Research and Cancer Control. *Asian Pacific J Cancer Prev*, 9, 397-402
- [19] Gómez Bernal, G. J., Bernal Perez, M., Bezerra de Souza, D. L., Esteban Rodríguez, E., Reboreda Amoedo, A., & Hernández Diaz, R. (2015). Trends in Laryngeal Cancer Incidence in a Health Area Between 2007 and 2013. *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, 66(3), 127–131.
[H+https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2015.05.001](https://doi.org/10.1016/j.otoeng.2015.05.001)

- [20] Wunsch, V. (2004). The epidemiology of laryngeal cancer in Brazil. *Sao Paulo Medical Journal*, 122(5), 188–194. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802004000500002>
- [21] Paget-Bailly, S., Cyr, D., & Luce, D. (2012). Occupational Exposures and Cancer of the Larynx—Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 54(1), 71–84. <https://doi.org/10.1097/jom.0b013e31823c1343>
- [22] Becher, H., Ramroth, H., Ahrens, W., Risch, A., Schmezer, P., & Dietz, A. (2005). Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk. *International Journal of Cancer*, 116(3), 451–457. <https://doi.org/10.1002/ijc.21049>
- [23] Horn L, Lovly CM. Neoplasms of the Lung. In: Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 20e New York, NY: McGraw-Hill; <http://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2129§ionid=19201550>
8. Accessed February 11, 2019
- [24] Bayer, O., Cámara, R., Zeissig, S. R., Ressing, M., Dietz, A., Locati, L. D., ... Singer, S. (2014). Occupation and cancer of the larynx: a systematic review and meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 273(1), 9–20. <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3321-y>
- [25] Peng, W., Mi, J., & Jiang, Y. (2015). Asbestos exposure and laryngeal cancer mortality. *The Laryngoscope*, 126(5), 1169–1174. <https://doi.org/10.1002/lary.25693>
- [26] Janela. M., Pereira, P, (2016) “História do amianto no mundo e em Portugal,” CEM/Cultura, Espaço e Memória, Porto, pp. 193–206
- [27] Santos, C., Sacadura-Leite, E., Astoul, P., & Sousa Uva, A. (2017). Asbestos and mesothelioma in Portugal – an inconvenient truth? In *Occupational and Environmental Health*. European Respiratory Society. <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.pa412>
- [28] Garavello, W., Lucenteforte, E., Bosetti, C., Talamini, R., Levi, F., Tavani, A., ... Vecchia, C. L. (2009). Diet diversity and the risk of laryngeal cancer: A case-control study from Italy and Switzerland. *Oral Oncology*, 45(1), 85–89. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.02.011>

- [29] Shivappa, N., Hébert, J. R., Rosato, V., Serraino, D., & La Vecchia, C. (2016). Inflammatory potential of diet and risk of laryngeal cancer in a case–control study from Italy. *Cancer Causes & Control*, 27(8), 1027–1034. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0781-y>
- [30] Chuang, S.-C., Jenab, M., Heck, J. E., Bosetti, C., Talamini, R., Matsuo, K., ... Hashibe, M. (2011). Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes & Control*, 23(1), 69–88. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9857-x>
- [31] Galeone, C., Tavani, A., Pelucchi, C., Turati, F., Winn, D. M., Levi, F., ... Hashibe, M. (2010). Coffee and Tea Intake and Risk of Head and Neck Cancer: Pooled Analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 19(7), 1723–1736. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-10-0191>
- [32] Dou, H. (2014). Tea Intake and Risk of Oral, Pharyngeal, and Laryngeal Carcinoma: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor*, 20, 2142–2150. <https://doi.org/10.12659/msm.892333>
- [33] Vaezi, M. F., Qadeer, M. A., Lopez, R., & Colabianchi, N. (2006). Laryngeal Cancer and Gastroesophageal Reflux Disease: A Case-Control Study. *The American Journal of Medicine*, 119(9), 768–776. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.01.019>
- [34] Coca-Pelaz, A., Rodrigo, J. P., Takes, R. P., Silver, C. E., Paccagnella, D., Rinaldo, A., ... Ferlito, A. (2013). Relationship between reflux and laryngeal cancer. *Head & Neck*, 35(12), 1814–1818. <https://doi.org/10.1002/hed.23208>
- [35] Branco, M., Nogueira, P. Contreiras, T.(2005). Uma observação sobre estimativas da prevalência de algumas doenças crônicas, em Portugal Continental
- [36] Gong, H., Shi, Y., Zhou, X., Wu, C., Cao, P., Xu, C., ... Zhou, L. (2014). Microbiota in the Throat and Risk Factors for Laryngeal Carcinoma. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(23), 7356–7363. <https://doi.org/10.1128/aem.02329-14>
- [37] Gong, H., Shi, Y., Zhou, L., Tao, L., Shi, Y., Cao, W., & Cheng, L. (2012). *Helicobacter pylori* infection of the larynx may be an emerging risk factor for laryngeal

squamous cell carcinoma. *Clinical and Translational Oncology*, 14(12), 905–910.
<https://doi.org/10.1007/s12094-012-0879-y>

[38] Garavello, W. (2006). Body size and laryngeal cancer risk. *Annals of Oncology*, 17(9), 1459–1463. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl166>

[39] Hashim, D., Sartori, S., La Vecchia, C., Serraino, D., Dal Maso, L., Negri, E., ... Boffetta, P. (2017). Hormone factors play a favorable role in female head and neck cancer risk. *Cancer Medicine*, 6(8), 1998–2007. <https://doi.org/10.1002/cam4.1136>

[40] Kambic V, Radsel Z, Prezelj J, Zargi M. (1985). Testosterone--an etiological factor in the development of laryngeal carcinoma?. *HNO*. 1985 Mar;33(3):115-7.

[41] Capper, J. W. R., Bailey, C. M., & Michaels, I. (1983). Squamous papillomas of the larynx in adults. A review of 63 cases. *Clinical Otolaryngology*, 8(2), 109–119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1983.tb01414.x>

[42] Chen, W.-C., Chuang, H.-C., Lin, Y.-T., Huang, C.-C., & Chien, C.-Y. (2017). Clinical impact of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: a retrospective study. *PeerJ*, 5, e3395. <https://doi.org/10.7717/peerj.3395>

[43] Torrente, M. C., Rodrigo, J. P., Haigentz, M., Jr, Dikkers, F. G., Rinaldo, A., Takes, R. P., ... Ferlito, A. (2011). Human papillomavirus infections in laryngeal cancer. *Head & Neck*, 33(4), 581–586. <https://doi.org/10.1002/hed.21421>

[44] Li, X., Gao, L., Li, H., Gao, J., Yang, Y., Zhou, F., ... Jin, Q. (2012). Human Papillomavirus Infection and Laryngeal Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of Infectious Diseases*, 207(3), 479–488. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis698>

[45] Hernandez BY, Goodman MT, Lynch CF, Cozen W, Unger ER, Steinau M, et al. (2014) Human Papillomavirus Prevalence in Invasive Laryngeal Cancer in the United States. *PLoS ONE* 9(12): e115931. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115931>

[46] Kim, S. M. (2016). Human papilloma virus in oral cancer. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 42(6), 327. <https://doi.org/10.5125/jkaoms.2016.42.6.327>

[47] DGS. Programa Nacional de Vacinação (2017).

[48] Mistry, S. G., Jose, J., & Allgar, V. (2017). Did the “croaky voice” public health campaign have any impact on the stage of laryngeal cancer at presentation in 84 cases from the Humber and Yorkshire Coast Cancer Network? *The Journal of Laryngology & Otology*, 131(8), 736–739. <https://doi.org/10.1017/s0022215117001232>