



Brazilian Journal of OTORHINOLARYNGOLOGY

www.bjorl.org



ARTIGO ORIGINAL

Resultados de sobrevivência de 3.786 pacientes com carcinoma epidermoide de laringe em estágio I ou II: um estudo baseado em escore de propensão[☆]

Genival Barbosa de Carvalho ^{a,*}, Hugo Fontan Kohler ^a, Renan Bezerra Lira ^a,
José Guilherme Vartanian ^a e Luiz Paulo Kowalski ^{b,c}

^a A.C. Camargo Cancer Center, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, São Paulo, SP, Brasil

^b A.C. Camargo Cancer, Centro de Referência de Tratamento dos Pacientes com Tumores de Cabeça e Pescoço, São Paulo, SP, Brasil

^c Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e LIM 28, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 7 de maio de 2020; aceito em 20 de junho de 2020

PALAVRAS-CHAVE

Câncer de laringe;
Cirurgia;
Radioterapia;
Fatores prognósticos

Resumo

Introdução: O carcinoma epidermoide de laringe é o segundo mais prevalente entre os tumores de cabeça e pescoço e o tratamento dos pacientes com doença em estágio I ou II pode ser feito com cirurgia ou radioterapia. Estudos populacionais nacionais que descrevem os resultados terapêuticos e compararam essas modalidades são poucos frequentes, mas podem ser muito importantes para orientar diretrizes de tratamento.

Objetivo: Avaliar os resultados de sobrevida dos pacientes com carcinoma epidermoide de laringe em estágios clínicos I ou II de acordo com as principais modalidades terapêuticas usadas.

Método: Estudo transversal de base populacional com a base de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo de janeiro de 2000 a março de 2019. Os critérios de inclusão foram pacientes com carcinoma epidermoide de laringe em estágios clínicos cT1-2N0. Para compensar pela alocação não randômica dos pacientes e pelo desequilíbrio entre variáveis confundidoras entre os grupos, usamos a metodologia do escore de propensão.

Resultados: Preencheram os critérios de inclusão 3.786 pacientes. Em relação ao estágio cT, houve 2.171 pacientes (57,3%) com tumores cT1. Os pacientes do sistema único de saúde (SUS) apresentaram um maior tempo entre o diagnóstico e o tratamento ($p < 0,001$). A análise por escore de propensão mostrou que os pacientes submetidos a cirurgia apresentaram uma tendência de melhor sobrevida doença específica ($p = 0,012$). Comparando-se radioterapia isolada versus combinação com radioquimioterapia, o tratamento isolado demonstrou tendência a melhor taxa de sobrevida ($p < 0,001$).

DOI se refere ao artigo: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2020.06.007>

[☆] Como citar este artigo: Carvalho GB, Kohler HF, Lira RB, Vartanian JG, Kowalski LP. Survival results of 3786 patients with stage I or II laryngeal squamous cell carcinoma: a study based on a propensity score. Braz J Otorhinolaryngol. 2022;88:337–44.

* Autor para correspondência.

E-mail: genival.carvalho@accamargo.org.br (G.B. Carvalho).

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

Conclusão: A análise por escore de propensão identificou melhores resultados de sobrevida doença específica em pacientes com carcinoma epidermoide de laringe estádios clínicos I e II tratados por cirurgia quando comparados a radioterapia.

© 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

Entre os carcinomas de vias aéreas superiores, o de laringe é o segundo mais frequente no mundo.¹ No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (Inca), registra-se uma das maiores taxas de incidência do mundo, com 5,7 casos a cada 100.000 homens, e a estimativa de casos novos em 2020 foi de 6.470, desses 1.980 no Estado de São Paulo.²

O estudo de Carvalho et al. (2005) demonstrou queda importante nas taxas de sobrevida global para os pacientes com tumores de laringe diagnosticados em estádios iniciais, passaram de 82,3% em 1985 para 74,3% em 1997, segundo análise da base de dados americana do *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER).³ Os últimos dados SEER de 2009 a 2015 registram sobrevida em 5 anos de 77% para doença localizada e sobrevida média de 60,3%; em 2011, para todos os estádios (SEER).⁴

Nos pacientes com doença nos estádios I ou II o tratamento é, em geral, unimodal, usa-se radioterapia (RT) ou cirurgia com resultados de sobrevida global semelhantes.⁵⁻¹¹ O estudo prospectivo e randomizado que comparou a cirurgia e a radioterapia no tratamento de 234 pacientes com câncer inicial de laringe não observou diferenças significantes nas taxas de sobrevida global ou câncer específica entre as duas modalidades terapêuticas. Nos pacientes com tumores em estágio cT1N0 submetidos à radioterapia, a sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 91,7% e de 100% nos pacientes submetidos a cirurgia. Nos pacientes com tumores em estágio cT2N0, registraram-se taxas de sobrevida em 5 anos de 88,8% em pacientes submetidos a radioterapia e de 97,4% nos submetidos ao tratamento cirúrgico. Além disso, os pacientes submetidos a radioterapia apresentaram maiores taxas de recorrência local.⁸ Apesar de ter sido prospectivo e randomizado, esse estudo apresentava falhas metodológicas importantes, os grupos não estavam balanceados, os critérios de estadiamento foram inadequados, o tratamento feito não foi o mesmo nas diferentes instituições e o tempo de seguimento foi curto.^{9,10}

Na metanálise publicada por Guimarães et al. (2018), que comparou a cirurgia endoscópica com radioterapia no tratamento do câncer glótico em estágio cTis/T1aN0, observaram-se melhores taxas de sobrevida global e câncer específica para os pacientes submetidos a cirurgia transoral com laser (TOLS).¹¹ O estudo de Jones et al. (2004), com 488 pacientes portadores de tumores de laringe estágio clínico I ou II, não observou diferenças significativas nas taxas de sobrevida global, câncer específica ou livre de recorrência local entre os pacientes submetidos a cirurgia em relação à radioterapia, mas os pacientes submetidos a cirurgia apresentaram taxas mais elevadas de recidiva regionais.⁵ A heterogeneidade nos detalhes do tratamento,

os diferentes períodos de tratamento, os desenhos dos estudos e avaliação das duas modalidades terapêuticas são importantes limitações desses estudos. O pequeno número de falhas no tratamento e as variações locais nas preferências de tratamento por parte dos médicos e pacientes têm frustrado esforços para fazer novos ensaios randomizados que comparem essas modalidades terapêuticas.¹²

Embora os resultados de sobrevida dos pacientes com carcinomas epidermoide (CEC) de laringe em estádios clínicos cT1N0 ou cT2N0 tenham sido amplamente estudados, estudos populacionais que descrevam os resultados terapêuticos e compararam essas modalidades ainda são poucos frequentes, mas podem ser muito importantes para orientar nas escolhas de políticas públicas. Esse estudo visa avaliar os resultados de sobrevida dos pacientes com neoplasia de laringe estágio I ou II tratados no Estado de São Paulo, segundo os dados da Fundação Oncocentro de São Paulo (Fosp), de acordo com as opções terapêuticas usadas. A hipótese a ser avaliada é que os pacientes submetidos ao tratamento inicial com radioterapia apresentam pior sobrevida câncer específica.

Método

Este é um estudo transversal de base populacional com a base de dados da Fosp. Esse banco de dados é formado a partir de dados enviados pelo registro hospitalar de câncer. A coleta de dados foi iniciada em 1º de janeiro de 2000. Apenas casos sem tratamento prévio são contabilizados e seus dados de seguimento são atualizados de forma trimestral. O banco de dados usados foi descarregado do site da Fosp (www.fosp.saude.sp.gov.br) em 01/05/2019 e refere-se ao período de janeiro de 2000 a março de 2019.¹³

Os critérios de inclusão foram pacientes com tumores primários de topografia C32 (laringe) em estágio clínico cT1-2 cN0 e diagnóstico morfológico de carcinoma de células escamosas.

As variáveis estudadas foram idade, gênero, estágio clínico e tipo de tratamento e os desfechos sobrevida global e câncer específico. A análise estatística foi feita com o pacote Stata 15 (Stata Corp, College Station – Tx, USA) e R (www.cran.r-project.org). As variáveis categóricas estão descritas por suas frequências, enquanto as contínuas, por média e desvio-padrão (DP). A análise de sobrevivência foi feita inicialmente pelo cálculo do estimador de Kaplan-Meier, seguido pelo modelo de Cox para comparação univariada entre os tratamentos. Para compensar pela alocação não randômica dos pacientes e pelo desequilíbrio entre variáveis confundidoras entre os grupos, usamos a metodologia do escore de propensão. O pareamento foi feito na proporção de um para um com uma

Tabela 1 Distribuição do estágio cT em função da topografia do tumor primário

Topografia	cT1	cT1a	cT1b	cT2	Total
C32.0	596	432	198	543	1.769
C32.1	139	13	4	289	445
C32.2	12	0	0	13	25
C32.8 + C32.9	624	91	62	770	1.547
Total	1.371	536	264	1.615	3.786

variação de 0,05 e multiplicado pelo DP do *logit* do modelo. Após o uso de escore de propensão, repetiu-se a análise apenas com a variável do tipo de tratamento.

Resultados

Preencheram os critérios de inclusão 3.786 pacientes. Havia 3.339 homens (88,2%) e 447 mulheres (11,8%). A idade ao diagnóstico variou de 20 a 103 anos (média, 63,0 anos e DP, $\pm 10,5$ anos). Quanto ao sítio de origem do tumor primário, 1.769 (46,7%) eram glóticos, 445 (11,8%), supraglóticos, 25 (0,7%) infraglóticos e 1.547 (40,9%) de localização não especificada (CID C32.8 e C32.9). Quanto ao estágio cT, houve 1.371 tumores (36,2%) cT1, 536 (14,1%) cT1a, 264 (6,9%) cT1b e 1.615 (42,6%) cT2 (tabela 1).

O tempo médio de espera entre o diagnóstico e tratamento foi de 8,2 semanas, variou entre 3,2 semanas para pacientes particulares a 9,5 semanas para pacientes assistidos pelo sistema suplementar e 14,0 semanas para pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) ($p < 0,001$). O tempo de seguimento médio foi de 55,7 meses e variou de um dia a 229,5 meses. Na última informação, havia 441 pacientes vivos com câncer (11,6%), 1.819 (48,1%) vivos sem evidência de doença, 794 (21,0%) falecidos por câncer e 732 (19,3%) falecidos por outras causas. As curvas de sobrevivência global e doença-específica estão apresentadas nas figuras 1 e 2, respectivamente.

A análise univariada de sobrevivência demonstrou idade ao diagnóstico, gênero, estágio clínico e modalidade de tratamento como significativas para sobrevivência doença-específica (tabela 2). Com as mesmas variáveis, foi feita

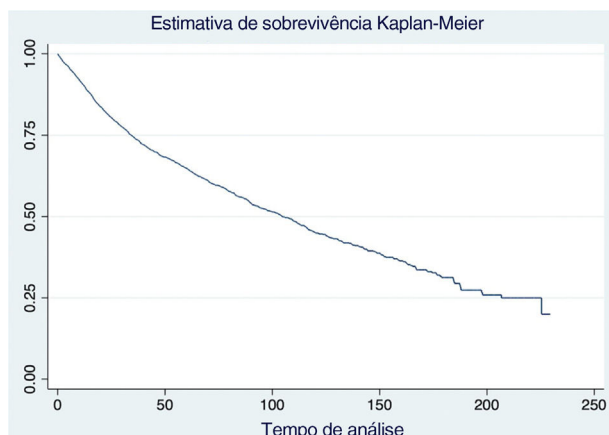
uma análise multivariada de sobrevivência (tabela 3). Em relação à modalidade de tratamento, fizemos comparações entre os seguintes subgrupos: cirurgia *versus* radioterapia, ambas de forma exclusiva, e radioterapia *versus* associação de radioterapia e quimioterapia. Entretanto, os pacientes submetidos a cada opção terapêutica tinham diferentes características demográficas (tabela 4).

Para compensar por vieses na indicação de tratamento e pela distribuição das variáveis independentes entre os diversos grupos, repetimos a análise de sobrevivência com o uso de escores de propensão. A distribuição destes escores para pacientes submetidos a radioterapia ou cirurgia de forma isolada pode ser vista na figura 3a. Nessa situação, foi possível o pareamento de 2.056 pacientes. Após pareamento, foi observada uma tendência de menor taxa de sobrevivência doença específica nos pacientes submetidos a radioterapia (HR = 1,237; 95% IC 0,996–1,541; $p = 0,012$) (fig. 3b). No caso da comparação entre radioterapia isolada e associação radioquimioterapia, observamos uma importante diferença no histograma dos escores de propensão (fig. 3b) e foi possível parear 642 pacientes no total. Na análise de sobrevivência doença específica, há uma vantagem significativa para a radioterapia isolada, quando comparada à radioquimioterapia (HR = 1,476; 95% CI: 1,249–2,291; $p < 0,001$) (fig. 4).

Discussão

A proposta do estudo foi identificar os fatores que afetam o prognóstico do pacientes com carcinoma epidermoide de laringe estádios iniciais, foi observada uma tendência de melhor sobrevida doença específica para os pacientes do sexo feminino, portadores de tumores em estágio clínico I e nos submetidos a cirurgia quando comparados a radioterapia isolada. A maioria dos pacientes que teve a fonte pagadora informada eram provenientes do SUS (49,07%), onde o tempo médio entre o diagnóstico e o tratamento foi maior. Esse atraso no tratamento pode afetar negativamente o prognóstico e tanto pode ocorrer por falta de infraestrutura para a feitura da cirurgia na instituição onde o diagnóstico foi feito quanto por dificuldade de acesso ao tratamento com radioterapia. O estudo de Kompelli e Neskey demonstrou que a necessidade de mudança de instituição para o adequado tratamento do paciente promove um atraso significativo no início do tratamento, o que piora o prognóstico e aumenta os custos.¹⁴

Foi observado que os pacientes submetidos a radioterapia apresentavam uma mediana de idade maior e proporcionalmente uma maior prevalência de tumores com estágio cT1b quando comparados aos submetidos a cirurgia. Por isso foi feito o escore de propensão para tentar reduzir o impacto desses vieses de seleção nos desfechos avaliados. Esse método tem se demonstrado uma boa opção em relação aos estudos prospectivos randomizados.^{15–17} Mesmo após o pareamento, com a correção dos vieses de seleção, os pacientes submetidos ao tratamento com radioterapia apresentaram o risco de morte pela doença cerca de 28% maior quando comparados aos submetidos a cirurgia. Embora o estudo prospectivo publicado por Ogol'tsova et al. (1990), citado por Warner et al. (2014, p.6), não tenha observado diferença estatisticamente significativa em relação às taxas

**Figura 1** Sobrevida global.

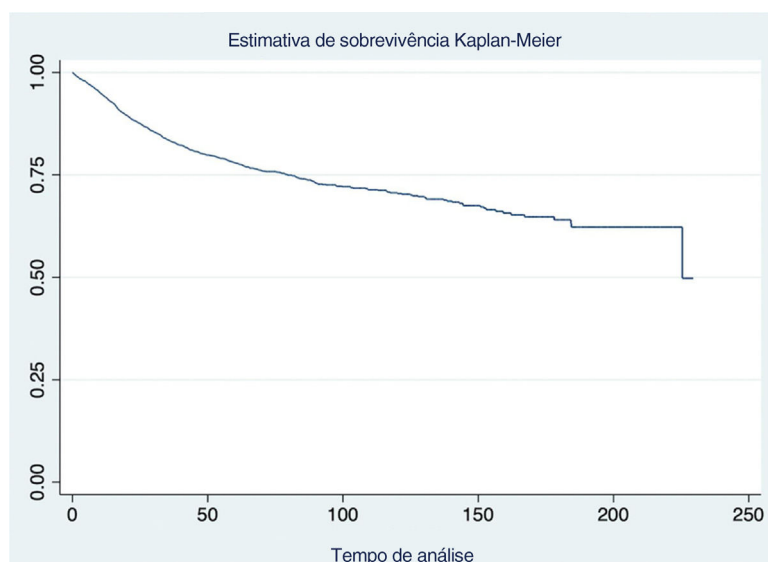


Figura 2 Sobrevida câncer específica.

Tabela 2 Análise univariada de sobrevivência doença-específica no banco de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo

Variável	Valores	Razão de risco	95% IC	Valor de p
Idade		1,015	1,008–1,023	< 0,001
Gênero	Masculino	1		
	Feminino	0,708	0,551–0,909	0,007
Estágio clínico	I	1		
	II	1,843	1,591–2,135	< 0,001
Tratamento	Cirurgia	1		
	RT	1,323	1,074–1,629	0,009
	QT	7,138	4,426–11,512	< 0,001
	Cirurgia + RT	1,305	1,007–1,693	0,044
	Cirurgia + QT	3,341	1,762–6,336	< 0,001
	RT + QT	2,690	2,103–3,440	< 0,001
	Cirurgia + RT + QT	2,873	2,140–3,859	< 0,001
	Cirurgia + RT + QT + HT	NA		
	Outras modalidades	1,464	1,108–1,933	0,007
	Não tratados	NA		

IC, Intervalo de Confiança; RT, Radioterapia; QT, Quimioterapia; HT, Hormonioterapia.

de sobrevida global e câncer específica para os pacientes com doença em estádios cT1N0 ou cT2N0, na comparação da cirurgia com a radioterapia, foi observada uma maior taxa de recorrência local nos pacientes submetidos a radioterapia.⁸ Apesar de ter sido o único estudo prospectivo randomizado encontrado, foram observadas falhas metodológicas importantes. Portanto, os resultados desse estudo podem ter sido comprometidos.^{9,10}

O tratamento dos pacientes com CEC de laringe estádios clínicos I ou II é tradicionalmente único: cirurgia ou radioterapia.^{5–11} A associação de radioquimioterapia tem sido mais bem descrita para os pacientes com CEC de laringe estádios III ou IV. O estudo publicado por Wolf et al., 1991 incluiu 31 pacientes (9,3%) com estádios cT1 ou cT2 e o trial RTOG 91-11 publicado por Forastiere et al. em 2003, que incluiu 33 (6,4%) pacientes com cT2. Nos

dois estudos esses eram pacientes portadores de metástases cervicais e candidatos a laringectomia total.^{18,19} Por se tratar de estudo de base populacional, não é possível entender os motivos pelos quais alguns pacientes foram tratados com associações terapêuticas, mas observamos que os pacientes submetidos a radioterapia exclusiva apresentaram melhor sobrevivência doença-específica do que os pacientes submetidos a radioquimioterapia. A maior dificuldade de acesso para o tratamento com radioterapia, pela carência de serviços no Brasil,²⁰ pode levar a um pior prognóstico pelo risco de progressão da doença. Além disso, outro provável problema relacionado ao pior prognóstico dos pacientes submetidos ao tratamento com radioterapia são erros do estadiamento. Os pacientes submetidos a cirurgia têm um estadiamento mais acurado pelos achados intraoperatórios, conforme demonstrado no

Tabela 3 Análise multivariada de sobrevivência doença-específica no banco de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo

Variável	Valores	Razão de risco	95% IC	Valor de p
Idade		1,017	1,009–1,025	< 0,001
Gênero	Masculino	1		
	Feminino	0,656	0,511–0,844	0,001
Estágio clínico	I	1		
	II	1,666	1,430–1,941	< 0,001
Tratamento	Cirurgia	1		
	RT	1,284	1,041–1,584	0,019
	QT	6,280	3,886–10,149	< 0,001
	Cirurgia + RT	1,279	0,986–1,659	0,064
	Cirurgia + QT	2,923	1,540–5,548	0,001
	RT + QT	2,338	1,820–3,002	< 0,001
	Cirurgia + RT + QT	2,597	1,929–3,496	< 0,001
	Cirurgia + RT + QT + HT	NA		
	Outras modalidades	1,357	1,026–1,793	0,032
	Não tratados	NA		

IC, Intervalo de Confiança; RT, Radioterapia; QT, Quimioterapia; HT, Hormonioterapia.

Tabela 4 Características demográficas dos pacientes com carcinoma de células escamosas em função da modalidade de tratamento

	Radioterapia exclusiva	Cirurgia	Radioterapia e quimioterapia
Gênero			
Feminino	117 (10,43%)	127 (11,56%)	41 (12,73%)
Masculino	1.005 (89,57%)	972 (88,44%)	281 (87,27%)
Idade	64,63 (10,67)	61,99 (10,12)	62,05 (10,35)
Fonte pagadora			
SUS	452 (40,29%)	460 (41,86%)	158 (49,07%)
Convênio	66 (5,88%)	51 (4,64%)	5 (1,55%)
Particular	15 (1,34%)	18 (1,64%)	2 (0,62%)
Não informado	589 (52,50%)	570 (51,87%)	157 (48,76%)
Topografia			
C32.0	656 (58,47%)	580 (52,78%)	90 (27,95%)
C32.1	104 (9,27%)	114 (10,37%)	73 (22,67%)
C32.2	4 (0,36%)	8 (0,73%)	3 (0,93%)
C32.8	17 (1,52%)	10 (0,91%)	9 (2,80%)
C32.9	341 (30,39%)	387 (35,21%)	147 (45,65%)
Estágio cT			
cT1	408 (36,36%)	445 (40,49%)	70 (21,74%)
cT1a	191 (17,02%)	204 (18,56%)	13 (4,04%)
cT1b	108 (9,63%)	60 (5,46%)	14 (4,35%)
cT2	415 (36,99%)	390 (35,49%)	225 (69,88%)

SUS, Sistema Único de Saúde.

estudo de Locatello et al., 2019, que comparou o estadiamento clínico com o patológico de pacientes portadores carcinoma epidermoide de laringe, cerca de 32% dos pacientes apresentam discordância do estadiamento clínico em relação ao patológico. A disparidade foi mais comum nos pacientes portadores de tumores glóticos quando comparados aos com tumores de localização supraglótica (13,5% e 7,4%, respectivamente, $p = 0,519$). Outro achado interessante do estudo foi a observação que os pacientes com

recidiva local após tratamento inicial com radioterapia apresentaram pior sobrevida global, câncer específica e um risco maior de desenvolver segundas recorrências loco-regionais em comparação com pacientes com os mesmos estádios rTNM que tinham inicialmente sido tratados por cirurgia.²¹

A condição clínica do paciente, a possibilidade de seguimento adequado e a experiência da equipe multidisciplinar em fazer laringectomias parciais de resgate contribuem

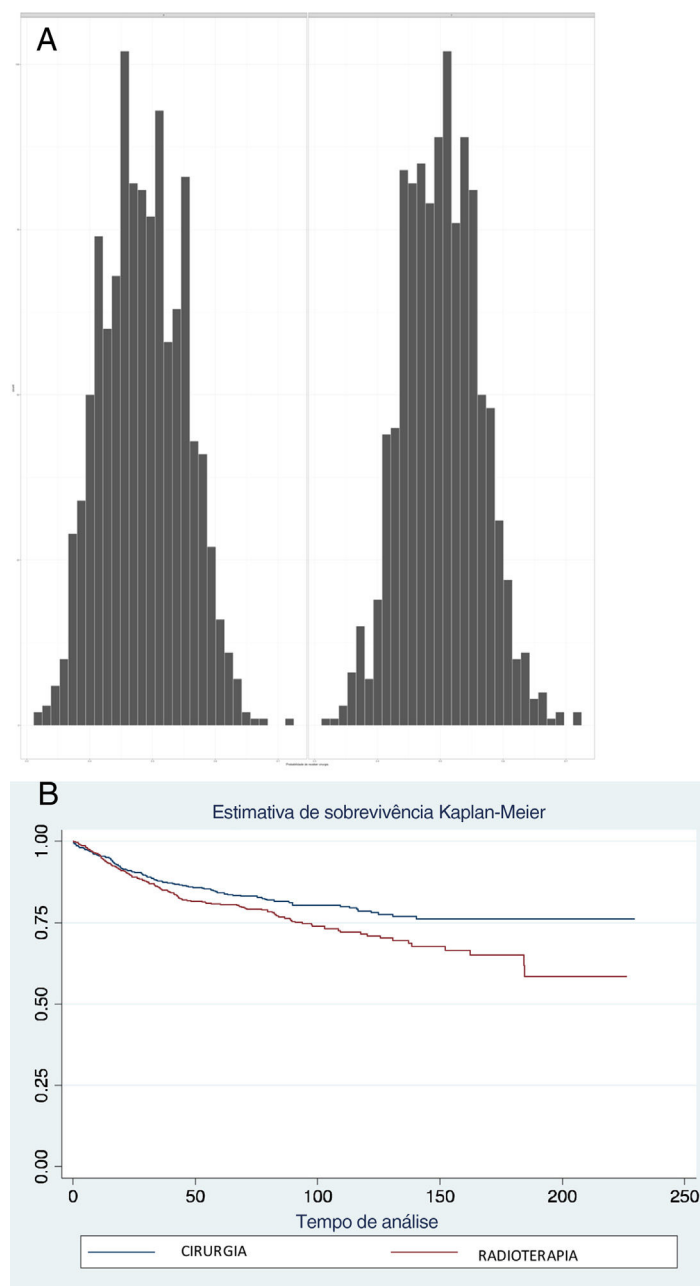


Figura 3 (a) Histogramas dos escores de propensão em cada uma das comparações de tratamento feitas. (b) Sobrevivência após pareamento dos pacientes submetidos a RT ou cirurgia de forma isolada.

para um melhor resultado terapêutico, inclusive a possibilidade de preservação laríngea em longo prazo no subgrupo de pacientes que evoluíram com recidiva local.²²⁻²⁴ Pois a maioria dos pacientes com recidiva local após radioterapia é submetida a laringectomia total.²⁵ Portanto, a escolha terapêutica inicial deve também levar em consideração esses fatores e os resultados dos tratamentos de resgate. Mesmo nos casos elegíveis para laringectomias parciais, quando feitas para tratamento de resgate, após falha do tratamento inicial com radioterapia. Nesse cenário, esses

procedimentos apresentam maior tempo até a decanulação e retirada da sonda nasointestinal^{25,26} e maior taxa de segundas novas recidivas.²¹

Tendo em vista as dificuldades de acesso ao sistema público brasileiro, particularmente para o início da radioterapia, as dificuldades para o seguimento adequado e que a maioria dos pacientes com recidiva local pós-radioterapia é submetida a laringectomia total de resgate, a cirurgia deve ser considerada o tratamento inicial de escolha, principalmente quando a radioterapia não está igualmente acessível.

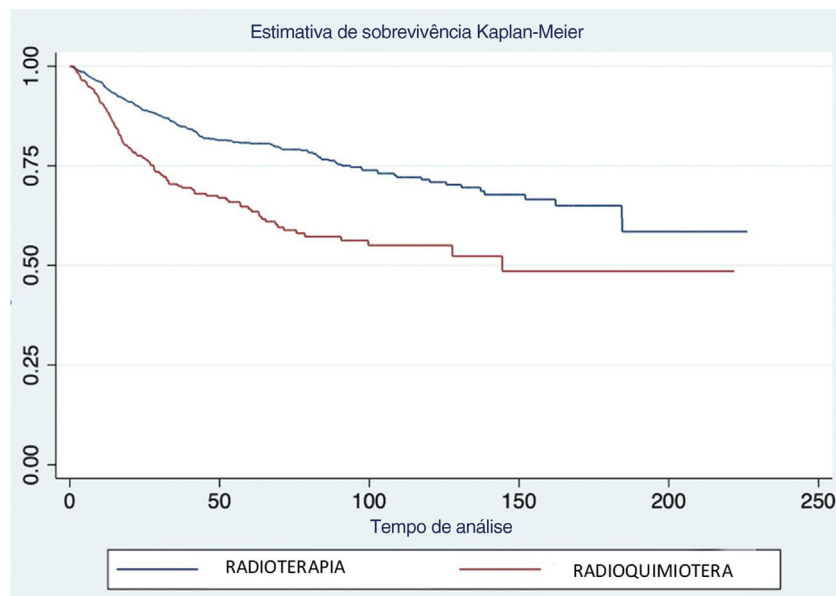


Figura 4 Sobrevivência após pareamento dos pacientes submetidos a RT ou Radioquimioterapia.

Conclusão

Os pacientes com carcinoma epidermoide de laringe estádios clínicos I e II tratados por cirurgia apresentam melhores resultados de sobrevida câncer específica quando comparados a radioterapia após a análise por escore de propensão.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144:1941–53.
2. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2020. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2020/>.
3. Carvalho AL, Nishimoto IN, Califano JA, Kowalski LP. Trends in incidence and prognosis for head and neck cancer in the United States: a site-specific analysis of the SEER database. *Int J Cancer*. 2005;114:806–16.
4. Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER). <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/laryn.html>. Available from: <https://seer.cancer.gov>.
5. Jones DA, Mendenhall CM, Kirwan J, Morris CG, Donnan A, Holwerda S, et al. Radiation therapy for management of T1-T2 glottic cancer at a private practice. *Am J Clin Oncol*. 2010;33:587–90.
6. Thomas L, Drinnan M, Natesh B, Mehanna H, Jones T, Paleri V. Open conservation partial laryngectomy for laryngeal cancer: a systematic review of English language literature. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:203–11.
7. O'Hara J, Markey A, Homer JJ. Transoral laser surgery versus radiotherapy for tumor stage 1a or 1b glottic squamous cell carcinoma: systematic review of local control outcomes. *J Laryngol Otol*. 2013;127:732–8.
8. Warner L, Chudasama J, Kelly CG, Loughran S, McKenzie K, Wight R, et al. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:12.
9. Yoo J, Lacchetti C, Hammond JA, Gilbert RW. Head and Neck Cancer Disease Site Group Role of endolaryngeal surgery (with or without laser) versus radiotherapy in the management of early (T1) glottic cancer: a systematic review. *Head Neck*. 2014;36:1807–19.
10. Dey P, Arnold D, Wight R, MacKenzie K, Kelly C, Wilson J. Radiotherapy versus open surgery versus endolaryngeal surgery (with or without laser) for early laryngeal squamous cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002:2.
11. Guimarães AV, Dedivitis RA, Matos LL, Aires FT, Cernea CR. Comparison between transoral laser surgery and radiotherapy in the treatment of early glottic cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018;8:11900.
12. Pattanayak CW, Rubin DB, Zell ER. Propensity score methods for creating covariate balance in observational studies. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:897–903.
13. Banco de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo, Secretária de Estado de Saúde de São Paulo, disponível em <https://www.fosp.saude.sp.gov.br>.
14. Kompelli AR, Li H, Neskey DM. Impact of Delay in Treatment Initiation on Overall Survival in Laryngeal Cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160:651–7.
15. Anglemyer A, Horvath HT, Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:4.
16. Buka SL, Rosenthal SR, Lacy ME. Epidemiological study designs: traditional and novel approaches to advance life course health development research. 2017; 21. In: Halfon N, Forrest CB, Lerner RM, Faustman EM, editors. *Handbook of life course health development*. Cham (CH): Springer; 2018.
17. Ali MS, Prieto-Alhambra D, Lopes LC, Ramos D, Bispo N, Ichihara MY, et al. Propensity score methods in health technology assessment: principles, extended applications, and recent advances. *Front Pharmacol*. 2019;10:973.
18. Wolf GT, Hong WK, Fisher SG, Urba S, Endicott JW, Close AT, et al., Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study

- Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 1991;324:1685–90.
19. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:2091–8.
20. Gomes Junior SCS, Almeida RT. Modelo de simulação para estimar a infraestrutura necessária à assistência oncológica no sistema público de saúde. *Rev Panam Salud Publica.* 2009;25:113–9.
21. Locatello LG, Cannavicci A, Gallo O. Prognostic impact of initial treatment in surgically salvaged recurrences of early glottic cancer. *Laryngoscope.* 2019;129:2328–33.
22. Pontes P, Brasil O, de O, Amorim Filho F de S, Moraes BT, Pontes A, Caporrino Neto J. Radiotherapy for early glottic cancer and salvage surgery after recurrence. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2011;77:299–302.
23. Agra IM, Ferlito A, Takes RP, Silver CE, Olsen KD, Stoeckli SJ, et al. Diagnosis and treatment of recurrent laryngeal cancer following initial nonsurgical therapy. *Head Neck.* 2012;34:727–35.
24. Harada A, Sasaki R, Miyawaki D, Yoshida K, Nishimura H, Ejima Y, et al. Treatment outcomes of the patients with early glottic cancer treated with initial radiotherapy and salvaged by conservative surgery. *Jpn J Clin Oncol.* 2015;45:248–55.
25. Mimica X, Hanson M, Patel SG, McGill M, McBride S, Lee N, et al. Salvage surgery for recurrent larynx cancer. *Head Neck.* 2019;41:3906–15.
26. Bertolin A, Lionello M, Ghizzo M, Cena I, Leone F, Valerini S, et al. Salvage open partial horizontal laryngectomy after failed radiotherapy: a multicentric study. *Laryngoscope.* 2020;130:431–6.