

Importância da invasão do espaço pré-epiglótico no planejamento terapêutico do câncer da laringe e faringe

The importance of pre-epiglottis space invasion in the treatment planning of larynx and hypopharynx cancer

*Abrão Rapoport*¹, *Renato Assayag Botelho*²,
*Ricardo Pires de Souza*³, *Saulo Montenegro Cavalcanti*⁴, *Sérgio Furlam*⁵, *Olger de Souza Tornin*⁶, *Tânia Regina Bastos Souza*⁷

Palavras-chave: câncer, espaço pré-epiglótico, faringe, laringe.
Keywords: cancer, pre-epiglottic space, pharynx, larynx.

Resumo / Summary

O comprometimento do espaço pré-epiglótico pode alterar a indicação de cirurgias parciais da laringe. **Objetivo:** Avaliar a concordância inter e intra-observadores da análise da tomografia computadorizada do envolvimento do espaço pré-epiglótico (EPE) por carcinoma epidermóide do trato aerodigestivo superior e sua repercussão no planejamento terapêutico. **Material e Método:** Foram analisadas retrospectivamente as tomografias computadorizadas, do período de 1990 a 2004, de 95 pacientes com carcinoma epidermóide, sendo 87 do sexo masculino e apenas 8 eram do sexo feminino, com idade variando de 32 a 73 anos. Os exames foram avaliados duas vezes por três radiologistas, separadamente, sem o conhecimento prévio do estadiamento clínico. Todos os pacientes não haviam recebido qualquer tratamento até o momento do exame de imagem, como cirurgia, quimioterapia ou radioterapia. Todos os casos tiveram o diagnóstico confirmado por biópsia. As informações foram obtidas baseadas na revisão de prontuários médicos. **Resultados:** O índice Kappa foi calculado para estimar a concordância entre os três observadores. A força de concordância variou de boa a excelente. **Conclusão:** Após um Kappa geral de 0,72, o resultado sugere uma concordância geral boa na avaliação do envolvimento do espaço EPE através de tomografia computadorizada.

The involvement of pre-epiglottis space can change the indication for partial laryngeal resection. **Aim:** The aim of this study was to evaluate inter-observer and intra-observer agreement by means of computed tomography analysis regarding the involvement of the pre-epiglottis space (PES) from carcinoma of the upper aerodigestive tract and its relation with therapeutic planning. **Materials and Methods:** Retrospective study of ninety-five computed tomography exams of patients with squamous cell carcinoma, from 1990 to 2004, were selected and evaluated; 87 were males and eight females, with ages ranging from 32 to 73 years. Imaging results were analyzed twice by three radiologists, individually, without any previous knowledge of the clinical stage. No patient had received any previous treatment up to the moment of imaging examination, such as surgery, chemotherapy or radiotherapy. All the cases were confirmed by biopsy. Information was obtained from the medical charts. **Results:** Kappa Index was calculated by assessing agreement between the three observers. We obtained substantial to almost perfect levels of agreement. **Conclusions:** After a general Kappa Index of 0.72, the results suggest a substantial agreement in the involvement of the PES by means of computed tomography analysis.

¹ Docente livre pela Faculdade de Medicina da USP, Diretor Técnico Dept^o Saúde - Hospital Heliópolis.

² Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo., Radiologista do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo.

³ Doutor pelo Departamento de Radiologia da Universidade Federal de São Paulo, Radiologista do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo.

⁴ Residente do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo, Residente do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo.

⁵ Residente do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo, Residente do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo.

⁶ Mestre pelo Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo, Radiologista do Departamento de Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo.

⁷ Mestre pelo Dept^o de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo., Cirurgiã do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço/Otorrinolaringologia do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo.

Departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço/Otorrinolaringologia e Diagnóstico por Imagem do Hospital Heliópolis, HOSPHEL, São Paulo.

Endereço para correspondência: Prof. Dr. Abrão Rapoport - Rua Iramaia 136 Jd. Europa São Paulo SP 01450-020.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da RBORL em 14 de novembro de 2006. cod.3516.

Artigo aceito em 18 de março de 2007.

INTRODUÇÃO

O EPE, também chamado espaço de Boyer¹, é uma estrutura areolar triangular que possui um conteúdo predominante de tecido adiposo, mas também apresenta fibras elásticas, fibras colágenas e ductos linfáticos. É um espaço anterior, entre a superfície ventral da epiglote (margem posterior) e o limite anterior da laringe, estendendo-se da parte mais inferior do osso hióide até a metade da cartilagem tireóide. Superiormente, é limitado pelo ligamento hioepiglótico; anteriormente, pela membrana tíreo-hióide e pela cartilagem tireóide e posteriormente, pela cartilagem da epiglote e pelo ligamento tireoepiglótico, responsável pelo limite pósterio-inferior entre o EPE e espaço paraglótico (EPG)²⁻⁶. Pósterio-superiormente, a delimitação entre esses espaços era evidente na maioria dos estudos. Entretanto, EPE era separado EPG por divisórias membranosas feitas de colágeno e fibras elásticas e que se estendem da extremidade da epiglote a extremidade da proeminência laríngea⁷.

A determinação da invasão do EPE por células neoplásicas, pode levar a mudanças no estadiamento tumoral e no planejamento terapêutico. O suprimento sanguíneo inadequado do EPE pode causar necrose tumoral central, o que explica a resistência tumoral à radioterapia e melhores taxas de cura com a cirurgia⁵.

Dentre os vários métodos diagnósticos, a tomografia computadorizada (TC) é indicada como o principal método para avaliar a invasão tumoral do EPE, de sensibilidade equivalente e de maior acessibilidade que a ressonância magnética (RM)⁸. Entretanto, na maioria destes estudos, as amostras eram pequenas e a correlação com achados histopatológicos insignificante⁹.

Por conta da incerteza quanto à real eficácia da TC na avaliação do EPE, novos trabalhos com casuísticas maiores se fazem necessários. Mas, para definir a validade destes na prática clínica-radiológica diária, é fundamental avaliar os sinais tomográficos que indicam invasão do EPE. No presente estudo, foi feita essa avaliação através da análise estatística dos resultados obtidos das observações intra e entre três radiologistas, estabelecendo critérios de confiabilidade na avaliação da invasão do espaço pré-epiglótico, e sua repercussão na terapêutica das lesões da orofaringe (amigdalina e base de língua), hipofaringe e laringe.

MÉTODO

Foi realizado estudo retrospectivo não-randomizado (estudo aprovado no Comitê de Ética na Pesquisa sob o nº 401), no qual foram avaliados exames de tomografia computadorizada da região cervical (1990 e 2004), de 95 pacientes com carcinoma epidermóide do trato aerodigestivo superior, cujos focos primários eram a laringe, a loja tonsilar, a hipofaringe e a base da língua (Quadro 1), e

sinais radiológicos de invasão do EPE (Figura 1). Observou-se que 8 (8,4%) pacientes eram do sexo feminino e 87 (91,6%) eram do sexo masculino, a idade variou de 32 e 73 anos, tendo por média 55,6 anos e por mediana 57. Tabagismo foi relatado em 71 pacientes (74,7%) e etilismo, em 64 deles (67,6%), sendo que todos os etilistas eram também tabagistas.

Foram considerados como critérios de inclusão a presença de tumores primários de laringe, base de língua, loja amigdalina e hipofaringe; a disponibilidade dos filmes de tomografia computadorizada para interpretação e o

Quadro 1. Avaliação da concordância interobservadores de acordo com o índice Kappa calculado.

VALOR DO ÍNDICE KAPPA	CONCORDÂNCIA
< 0,20	DESPREZÍVEL
0,21 - 0,40	MÍNIMA
0,41 - 0,60	MODERADA
0,61 - 0,80	BOA
0,81 - 1,0	EXCELENTE

Fonte: Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. London: Chapman & Hall; 199110.

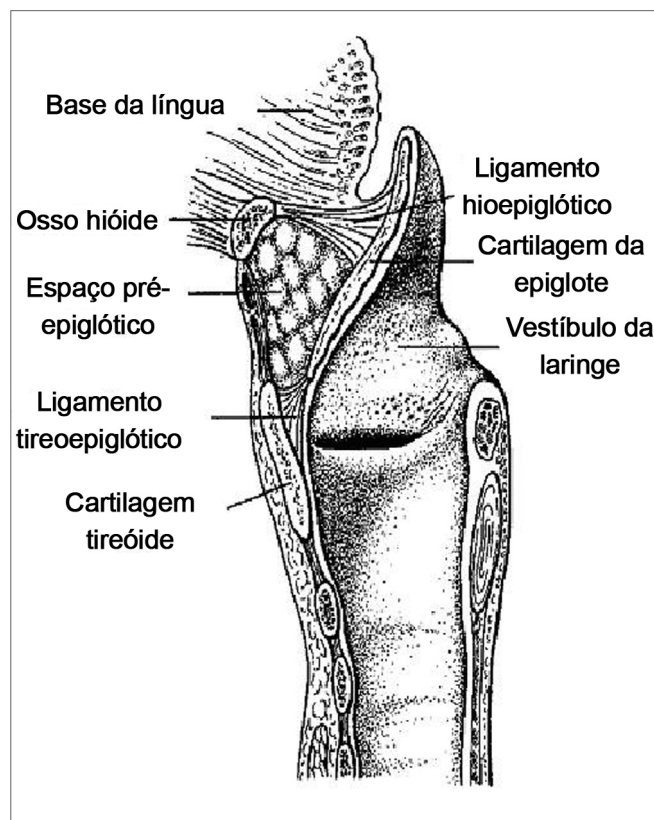


Figura 1. Representação esquemática da anatomia de laringe, em corte sagital, demonstrando o espaço pré-epiglótico e os seus limites (modificado de Dursun).

diagnóstico anatomopatológico de carcinoma epidermóide. Exames realizados após tratamento radioterápico (18 casos) foram excluídos deste estudo, restando 95 pacientes, dos quais 41 (43,2%) da laringe, 24 (25,2%) da amígdala, 17 (17,9%) da hipofaringe, 13 (13,7%) da base da língua.

Técnica de tomografia computadorizada

Os exames de tomografia computadorizada foram realizados em três aparelhos, sendo um Somation Emotion (Siemens), um TCT - 500S (Toshiba Medical Incorporation) e um CT - MAX (General Electric Medical Systems).

As imagens foram obtidas no plano axial com o paciente em decúbito dorsal, adquirindo-se as imagens desde a região supra-selar, com extensão inferior até no nível da porção superior da articulação esterno-clavicular, com angulação do "gantry" perpendicular à coluna aerodigestiva, com espessura de corte e incremento de 5,0mm.

Em todos os pacientes foi injetado, por via endovenosa, material de contraste iodado iônico, na dose de 1,0 a 2,0mL/Kg, com concentração de 60% e 76%.

Os observadores selecionados para o presente estudo apresentavam cerca de quatro anos de experiência em Radiologia de Cabeça e Pescoço. Os observadores 1 e 3 são Mestres em Ciências da Saúde sendo suas Dissertações de Mestrado relacionadas à concordância interobservadores na área de Cabeça e Pescoço e o observador 2 é pós-graduando. Os exames foram avaliados duas vezes, com intervalo de, no mínimo, 30 dias entre cada avaliação. Não foram fornecidos aos observadores dados de exame físico, de laringoscopia e do laudo histopatológico. Como sinais tomográficos de acometimento do EPE, foram considerados borramento do tecido gorduroso, efeito de massa local e envolvimento direto da lesão, caracterizado pela presença de tumor com densidade de partes moles na região a ser estudada.

Após a interpretação dos exames de tomografia computadorizada, para a avaliação da concordância interobservadores e intra-observadores, foi utilizado o índice Kappa (k), com os critérios de concordância mostrados no Quadro 1, assumindo-se, como nível de significância, o valor de p de 0,05 e intervalo de confiança de 95%.

O programa estatístico utilizado foi o EPIDAT - Análise Epidemiológica de Dados Tabulados, versão 1.0, 1994, Junta de Galícia - Organização Pan-americana de Saúde.

RESULTADOS

Realizou-se análise conjunta dos três observadores, testando-se a hipótese nula de inexistência de concordância entre os avaliadores (Kappa=0) versus a hipótese alternativa de concordância (Kappa>0), para avaliar os sinais tomográficos que sugerissem invasão neoplásica do espaço pré-epiglótico.

Os resultados estimados do coeficiente Kappa, juntamente com o intervalo de confiança de 95%, o valor

de p associado ao teste e a classificação associada à concordância estão representados nas Tabelas de 1 a 5.

Os valores de $p < 0,0001$ correspondem à rejeição da hipótese nula no nível de significância de 5%.

Tabela 1. Coeficientes Kappa para a primeira avaliação interobservadores.

Observadores	Kappa	Intervalo de Confiança	p	Concordância
1 e 2	0,631	0,441-0,82	<0,001	Boa
1 e 3	0,627	0,432-0,822	<0,001	Boa
2 e 3	0,739	0,539-0,94	<0,001	Boa

Kappa médio: 0,665
Concordância: Boa

Tabela 2. Coeficientes Kappa para a segunda avaliação interobservadores.

Observadores	Kappa	Intervalo de Confiança	p	Concordância
1 e 2	0,724	0,53-0,917	<0,001	Boa
1 e 3	0,664	0,464-0,863	<0,001	Boa
2 e 3	0,716	0,519-0,913	<0,001	Boa

Kappa médio: 0,701
Concordância: Boa

Tabela 3. Coeficientes Kappa para a segunda avaliação interobservadores.

Observadores	Kappa	Intervalo de Confiança	p	Concordância
1	0,853	0,654-1,0	<0,001	Excelente
2	0,91	0,709-1,0	<0,001	Excelente
3	0,85	0,649-1,0	<0,001	Excelente

Kappa médio: 0,871
Concordância: Excelente

Tabela 4. Distribuição dos pacientes segundo o envolvimento do espaço pré-epiglótico em relação a todas as leituras realizadas dos casos estadiados clinicamente como T1 e T2.

	Observações					
	1ª. leitura obs 1	1ª. leitura obs 2	1ª. leitura obs 3	2ª. leitura obs 1	2ª. leitura obs 2	2ª. leitura obs 3
+	9	11	16	17	12	12
-	20	18	13	12	17	17
Total	29	29	29	29	29	29

Kappa = 0,641 (Intervalo de Confiança: 0,547-0,735);
obs - observador
Concordância: Boa

Tabela 5. Distribuição dos pacientes segundo o envolvimento do espaço pré-epiglótico em relação a todas as leituras realizadas dos casos estadiados clinicamente como T3 e T4.

	Observações					
	1ª. leitura obs 1	1ª. leitura obs 2	1ª. leitura obs 3	2ª. leitura obs 1	2ª. leitura obs 2	2ª. leitura obs 3
+	33	38	42	45	42	41
-	33	28	24	21	24	25
Total	66	66	66	66	66	66

Kappa = 0,748 (Intervalo de Confiança: 0,685-0,81);

obs - observador

Concordância: Boa

DISCUSSÃO

A oroscopia e a laringoscopia permitem a avaliação da superfície da base da língua, ou seja, de seu revestimento mucoso, possibilitando a identificação da extensão mucosa superficial da neoplasia aí localizada. No entanto, não permitem a avaliação da extensão submucosa e profunda do tumor. A invasão desses sítios anatômicos deve ser corretamente avaliada devido às potenciais modificações terapêuticas nas neoplasias malignas da orofaringe (base de língua, onde a invasão do EPE determina o sacrifício da porção supraglótica da laringe) e da hipofaringe e laringe (a invasão do EPE determina a ressecção total da laringe contra-indicando as ressecções parciais).

Em função da dificuldade ou da impossibilidade do exame de oroscopia e laringoscópico fornecerem informações acerca dos espaços e estruturas profundas do pescoço, e devido à necessidade de identificar-se a extensão tumoral da maneira mais precisa, exames de imagem foram, ao longo do tempo, sendo adicionados aos métodos auxiliares no estadiamento desses tumores. Em algum momento, a radiografia simples e as radiografias contrastadas tiveram seu papel nessa busca pelo melhor estadiamento. Após o desenvolvimento dos equipamentos de terceira geração de tomografia computadorizada, esses exames tornaram-se obsoletos, sendo a ressonância magnética o único método cujo resultado pode ser equivalente ao da tomografia computadorizada. No entanto, além de a RM ser mais cara e menos disponível do que a TC, não está comprovada, na literatura, que sua eficácia seja superior a outra^{8,11,12}.

Com relação à caracterização da invasão do EPE pela TC, existem trabalhos discordantes na literatura sobre a eficácia do método. A comparação das tomografias computadorizadas com os resultados pós-cirúrgicos em que avaliaram a extensão do carcinoma de laringe para o EPE^{6,13}, obteve-se sensibilidade de 86,6% e 84% e especificidade de 73,3% e 75%. E outro estudo com 40 casos, o qual correlacionava a avaliação do EPE pela TC e pela

RM com achados anatomopatológicos quanto à invasão tumoral, afirmaram que à TC apresentou excelentes índices de sensibilidade e especificidade em relação à invasão neoplásica do EPE, índices esses comparáveis aos obtidos pela RM8. Entretanto, em outras séries⁹, concluíram que novos trabalhos para avaliar a real capacidade do método na detecção de invasão tumoral do EPE, pois considerou as casuísticas pequenas e insuficiente correlação anatomopatológica na maioria dos estudos avaliados.

Para a realização de trabalhos que correlacionem as informações obtidas pela TC com os resultados anatomopatológicos de invasão tumoral do EPE, é necessário, primeiramente, obter estudos que avaliem a reprodutibilidade dos achados da TC quanto à avaliação do EPE, tendo em vista que, se não houver reprodutibilidade boa, não existirá significado prático em fazer trabalhos com correlação anatomopatológica, uma vez que não permitiria um consenso entre os profissionais sobre critérios radiológicos que indicariam uma possível invasão do EPE¹⁴. Na inexistência de um consenso, seria melhor a avaliação de invasão tumoral do EPE por outros métodos como, por exemplo, a punção do EPE por agulha fina que, através de estudos realizados^{2,15}, mostraram serem eficazes para este fim.

No presente estudo, noventa e cinco TC do pescoço foram avaliados por três radiologistas em duas ocasiões distintas, sem que estes tivessem acesso às informações do prontuário ou aos resultados das leituras já realizadas. Os dados obtidos foram analisados conforme ilustrado nas Tabelas 1 a 5. Foram feitos cálculos de índices Kappa para aferir:

- a concordância entre os observadores na primeira leitura
- a concordância entre os observadores na segunda leitura
- a concordância entre os observadores nas duas leituras
- a concordância entre os observadores nas duas leituras para os tumores classificados clinicamente como T1 e T2
- a concordância entre os observadores nas duas leituras para os tumores classificados clinicamente como T3 e T4

A opção pela realização de cálculos desta forma teve como objetivo simular diversas situações em que poderiam ser verificados índices Kappa inferiores a 0,6. De acordo com critérios de concordância citados¹⁰, valores de Kappa inferiores a 0,6 indicam uma concordância entre observadores moderada ou, até mesmo, mínima ou desprezível, dependendo do valor de Kappa encontrado. O desmembramento da amostra em dois grupos, com relação ao estágio clínico, foi realizado no sentido de evidenciar um possível viés de seleção da amostra, uma vez que, por conta de suas grandes dimensões, os tumores classificados

como T3 e T4 seriam de mais fácil interpretação quanto à invasão, tendo em vista que a maior parte das divergências na leitura ocorre em casos de tumores clinicamente estádiados como T1 e T2. Se não fosse realizada essa divisão, poderia ocorrer, por conta de elevado número de casos considerados T3 e T4, uma concordância geral elevada sem que esta, no entanto, pudesse ser reproduzida na prática radiológica. Além disso, é citado na literatura que a real necessidade de uma avaliação correta no que se refere à invasão tumoral do EPE se faz nos tumores classificados clinicamente como T1 e T2, tendo em vista que a identificação de invasão tumoral do EPE em casos mais avançados não resultaria em grande impacto quanto à conduta a ser adotada⁹. Nos casos iniciais (T1 e T2) por vezes a indicação cirúrgica é contra-indicada em favor da radioterápica, evitando-se com isto o sacrifício da laringe.

Após a realização da análise estatística, obteve-se índices de concordância considerados bons ou ótimos, com valores de kappa superiores a 0,6 em todas as situações de cálculo citadas anteriormente (Kappa geral de 0,721). Com base nestes resultados, percebe-se que há reprodutibilidade boa quanto à interpretação dos achados radiológicos que sugerem invasão do EPE. Houve concordância similar com os achados vistos em outro trabalho¹⁶, a partir da análise interobservadores de 39 casos, no qual se obteve índice Kappa geral de 0,74 (variando entre 0,61 e 0,80).

Entretanto, a partir da avaliação de 14 casos de carcinoma de base de língua, obteve-se índice Kappa geral de 0,5 com variação entre 0,5 e 0,6 (concordância moderada)¹⁷ e, a partir da análise tomográfica de 25 pacientes com carcinoma epidermóide da loja tonsilar, obteve índice Kappa geral entre 0,21 e 0,40 (concordância mínima)¹⁸. Os autores afirmaram que esses valores baixos de Kappa geral encontrados podiam ser consequência da falsa interpretação do ligamento hioepiglótico como invasão tumoral do EPE¹⁷ ou da não-realização de cortes tomográficos em plano sagital¹⁸. Uma possibilidade não apresentada pelos autores citados e que poderia ter influenciado nos resultados obtidos por eles seria o baixo número de exames avaliados, tendo em vista que, nestes casos, pode haver uma supervalorização da discordância entre observadores caso esta aconteça.

Tendo em vista os resultados bons de concordância entre os observadores, propõe-se a realização de estudos prospectivos com grande casuística e com correlação anatomopatológica para determinar a sensibilidade e especificidade da tomografia computadorizada na determinação da invasão tumoral do EPE, para que se determine a confiabilidade dos critérios tomográficos de invasão desse espaço e se ratifique a condição da TC como principal método para avaliação do EPE.

CONCLUSÃO

O resultado de reprodutibilidade boa, entre os

achados dos observadores na avaliação dos sinais tomográficos que sugerem invasão tumoral do EPE mostra que a tomografia computadorizada pode ser um método confiável para este fim, permitindo a mudança do paradigma cirúrgico no câncer da laringe e da faringe. Em neoplasias malignas estádiadas com T1 e T2, a invasão do EPE justifica a mudança da indicação cirúrgica com ampliação da radicalidade ou a alternativa do procedimento radioterápico conservador.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sato K, Kurita S, Hirano M. Location of the preepiglottic space and its relationship to the paraglottic space. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:930-4.
2. Cusumano RJ, Kaufman D, Weiss M, Gallo L, Reede D, Mysiorek D. Needle aspiration biopsy of the pre-epiglottic space. *Head Neck* 1989;11(1):41-5.
3. Gregor RT. The preepiglottic space revisited: is it significant? *Am J Otolaryngol* 1990;11(3):161-4.
4. Som PM, Curtin HG. *Head and neck imaging*, v.1. 3rd ed. Saint Louis: Mosby; 1996.
5. Dursun G, Keser R, Aktürk T, Akiner MN, Demireller A, Sak SD. The significance of pre-epiglottic space invasion in supraglottic laryngeal carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1997;254(Suppl.1):110-12.
6. Oktay MF, Cüreoglu S, Bükte Y, Yilmaz F, Tekin M, Osma Ü, et al. Examination and the Computed Tomography Findings in Patients with Laryngeal Carcinoma who Undergone Total Laryngectomy. *Turk Arch Otolaryngol* 2002;40(3):189-95.
7. Hermans R, Feron M, Bellon E et al. Laryngeal tumor volume measurements determined with CT: a study on intra- and interobserver variability. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;40(3):553-7.
8. Zbaren P, Becker M, Läng H. Pretherapeutic Staging of Laryngeal Carcinoma. *Cancer* 1996;77(7):1263-72.
9. Loevner LA, Yousem DM, Montone KT, Weber R, Chalian AA, Weinstein GS. Can radiologists accurately predict preepiglottic space invasion with MR imaging? *AJR Am J Roentgenol* 1997;169(6):1681-7.
10. Altman DG. *Practical Statistics for Medical Research*. London: Chapman & Hall; 1991.
11. Muraki AS, Mancuso A, Harnsberger HR, Meads GB. Computed Tomography of the Oropharynx, Tongue Base and Floor of the Mouth: Normal Anatomy and Range of Variations, and Applications in Staging Carcinoma. *Radiology* 1983;148:725-31.
12. Apter AJ, Levine MS, Glick SN. Carcinomas of the Base of the Tongue: Diagnosis Using Double-Contrast Radiography of the Pharynx. *Radiology* 1984;151:123-6.
13. Cruz NA, Quadros J. La valeur de l'examen radio-tomographique dans les carcinomes du larynx. *Ann Oto-Laryng* 1978;95(9):569-75.
14. Vieira AJ, Garrett JM. Understanding Interobserver Agreement: The Kappa Statistic. *Res Series* 2005;37(5):360-3.
15. Dedivitis RA, de Carvalho MB, Rapoport A. Transcutaneous fine needle aspiration biopsy of the preepiglottic space. *Acta Cytol* 2000;44(2):158-62.
16. Aragão Junior AG. Contribuição da tomografia computadorizada no estádiamento do carcinoma espinocelular da supraglote [Dissertação]. São Paulo: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis; 2002.
17. Paes Junior AJO. Avaliação da concordância interobservadores no estádiamento do carcinoma da base da língua por meio da tomografia computadorizada [Dissertação]. São Paulo: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis; 2004.
18. Yamashiro I. Avaliação da concordância interobservadores na análise do carcinoma epidermóide da loja tonsilar por meio da tomografia computadorizada [Dissertação]. São Paulo: Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Hospital Heliópolis, 2006.