



ARTIGO ORIGINAL

Complications in the endoscopic and endoscopic-assisted treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension ☆,☆☆

Maria Dantas Costa Lima Godoy^{a,b,*}, Thiago Freire Pinto Bezerra^c,
Fabio de Rezende Pinna^c, Richard Louis Voegels^c

^a Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 8 de aril de 2013; aceito em 12 de outubro de 2013

KEYWORDS

Angiofibroma;
Endoscopy;
Video-assisted surgery;
Recurrence;
Intraoperative complications;
Postoperative complications

Abstract

Introduction: Although it is a rare neoplasm, juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is associated with high rates of morbidity and mortality, with the potential for intracranial extension. Surgical excision is the main treatment. The external approach has largely been replaced by the endoscopic approach in small lesions, and it can be used as a complement in more advanced cases. However, there is no consensus in the literature regarding the complications of surgical treatment of JNAs with intracranial extension.

Aim: To assess the prevalence of complications in endoscopic or endoscopic-assisted surgical treatment of JNA with minimal intracranial invasion.

Methods: This was a retrospective cohort study of all patients with JNA with intracranial extension (Radkowski grade IIIa) treated with endoscopic, endoscopic-assisted, and external surgery from January of 1996 to May of 2010.

Results: Thirteen patients underwent surgery. Endoscopic surgery was performed in three patients, without postoperative complications; endoscopic-assisted surgery in three others, with two instances of complications, and external surgery in seven.

Conclusions: Operative treatment of nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension is one of the major challenges of ENT and neurosurgical practice. The success rates and low intra- and postoperative complication rates of endoscopic surgery suggest that this route has been gaining ground in the management of Radkowski grade IIIa JNAs.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

DOI se refere ao artigo: 10.5935/1808-8694.20140026

☆Como citar este artigo: Godoy MDCL, Bezerra TFP, Pinna FR, Voegels RL. Complications in the endoscopic and endoscopic-assisted treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma with intracranial extension. Braz J Otorhinolaryngol. 2014;80:120-5.

☆☆Trabalho realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mail: mariadcostalima@hotmail.com (M.D.C.L. Godoy).

PALAVRAS-CHAVE

Angiofibroma;
Endoscopia;
Cirurgia videoassistida;
Recidiva;
Complicações intraoperatórias;
Complicações pós-operatórias

Complicações no tratamento do nasoangiofibroma juvenil com invasão intracraniana**Resumo**

Introdução: Apesar de ser uma neoplasia rara, o nasoangiofibroma juvenil (NAJ) está associado a elevadas taxas de morbimortalidade e potencial invasão intracraniana. Excisão cirúrgica é o tratamento de escolha. O acesso endoscópico transnasal tem substituído a abordagem cirúrgica externa nas lesões pequenas, podendo ser utilizados de forma conjunta nos casos mais avançados.

Objetivo: Determinar a prevalência de complicações no tratamento cirúrgico endoscópico ou guiado por endoscopia nos NAJ com mínima invasão intracraniana.

Método: Trata-se de um estudo retrospectivo realizado nos pacientes com NAJ classe IIIA de Radkowski, com mínima invasão intracraniana, submetidos à cirurgia endoscópica guiada por endoscopia ou acesso cirúrgico externo, entre janeiro de 1996 e maio de 2010.

Resultados: No total, 13 pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico. O acesso endoscópico exclusivo foi realizado em três pacientes, sem complicações pós-operatórias. Cirurgia guiada por endoscopia foi realizada em três pacientes, com duas complicações pós-operatórias. Acesso cirúrgico externo foi realizado em sete pacientes.

Conclusão: O tratamento cirúrgico do nasoangiofibroma com invasão intracraniana constitui um grande desafio a otorrinolaringologistas e neurocirurgiões. Neste aspecto, os índices de sucesso associado à baixa taxa de complicação intra e pós-operatória parecem ser indicativos de que o acesso endoscópico vem ganhando espaço no manejo do NAJ IIIA da classificação de Radkowski.

© 2014 Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

Apesar de se tratar de uma neoplasia rara, representando menos de 0,5% de todos os tumores de cabeça e pescoço,^{1,2} o nasoangiofibroma juvenil (NAJ) está associado a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, com potencial para invasão intracraniana, que ocorre em cerca de 10% a 20% dos casos.³

Excisão cirúrgica é considerado o tratamento de escolha para NAJ, independentemente da presença de invasão intracraniana.⁴ Diversas abordagens cirúrgicas externas têm sido descritas, como *degloving* médio-facial, acesso transpalatal, rinotomia lateral e rotas craniofaciais.⁵ Todas essas abordagens estão associadas a aumento da morbidade, devido à necessidade de incisões orais ou faciais e remoção óssea para obter acesso à lesão-alvo.¹

Para o tratamento de pequenas lesões, as abordagens cirúrgicas externas estão sendo gradualmente substituídas por acesso endoscópico, que também pode ser associado a abordagens convencionais, nos casos de doença em estágio mais avançado.⁶ Contudo, não há um consenso na literatura quanto às complicações do tratamento cirúrgico, seja endoscópico ou aberto, de NAJs com invasão intracraniana.^{1,4,7,8,9} O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência das complicações no tratamento cirúrgico endoscópico ou guiado por endoscopia para NAJ com mínima invasão intracraniana.

Método

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo. A amostra incluiu pacientes com diagnóstico clínico e radiológico de NAJ com erosão da base do crânio e mínima invasão intracraniana, atendendo aos critérios da classificação Ra-

dkowski IIIA.^{6,10} Os pacientes foram tratados entre janeiro de 1996 e maio de 2010.

De acordo com o esquema de categorização adotado, esses pacientes corresponderiam à classificação Andrews IIIB.⁸

Todos os pacientes foram submetidos à embolização pré-operatória em um único serviço de radiologia intervencionista. Para fins deste estudo, avaliamos a presença de complicações intraoperatórias ou pós-operatórias e verificamos as taxas de recidiva e reoperação. Os pacientes que necessitaram de uma craniotomia para acesso neurocirúrgico foram excluídos da amostra, pois os achados associados a essa abordagem são alheios ao escopo deste estudo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê local de Ética em Pesquisa (equivalente ao conselho de revisão institucional) sob o protocolo nº 0459/10.

Resultados

Treze pacientes atenderam aos critérios de inclusão e foram submetidos a tratamento cirúrgico. O perfil demográfico, as técnicas cirúrgicas utilizadas, as complicações imediatas e tardias e a taxa de recidiva da amostra estão listados na tabela 1.

A abordagem escolhida para o tratamento foi exclusivamente endoscópica em três pacientes, exclusivamente externa em sete e associada (guiado por endoscopia) em três. Não foi realizada craniotomia em qualquer dos pacientes incluídos na amostra.

A idade média foi de 15,8 ± 2,5 anos (faixa, 11-19 anos). Foram utilizadas abordagens cirúrgicas guiadas por endoscopia em 23% dos pacientes (3/13), com indicação de reoperação em um caso.

Todos os pacientes da amostra apresentaram doença com classificação Radkowski IIIA¹⁰/Andrews IIIB⁸ (figs. 1-4).

Tabela 1 Resumo de abordagens cirúrgicas e complicações pós-operatórias

Paciente n°	Abordagem cirúrgica	Margens livres	Complicações intra e pós-operatórias precoces	Complicações tardias
1	Endoscópica	Sim	Nenhuma	Nenhuma
2	Endoscópica	Sim	Grande quantidade de sangramento intraoperatório	Nenhuma
3	Endoscópica	Sim	Nenhuma	Nenhuma
4	Endoscópica + sublabial	Sim	Lesão do nervo craniano III	Fístula oroantral, diplopia
5	Endoscópica + sublabial	Não	Nenhuma	Nenhuma
6	Endoscópica + sublabial	Sim	Lesão do nervo craniano II + III	Enofthalmia, redução da acuidade visual
7	Transmaxilar	Sim	Nenhuma	Nenhuma
8	Transmaxilar	Sim	Nenhuma	Nenhuma
9	Transmaxilar	Sim	Nenhuma	Nenhuma
10	Transmaxilar	Sim	Nenhuma	Nariz assimétrico (queixa cosmética)
11	Maxilectomia medial (<i>degloving</i>)	Sim	Nenhuma	Nenhuma
12	Maxilectomia medial (<i>degloving</i>)	Ressecção parcial	Grande quantidade de sangramento intraoperatório	Nenhuma
13	Rinotomia lateral	Sim	Grande quantidade de sangramento intraoperatório	Nenhuma



Figura 1 Tomografia computadorizada (corte axial) de um angiofibroma juvenil estendendo-se para o seio cavernoso direito.

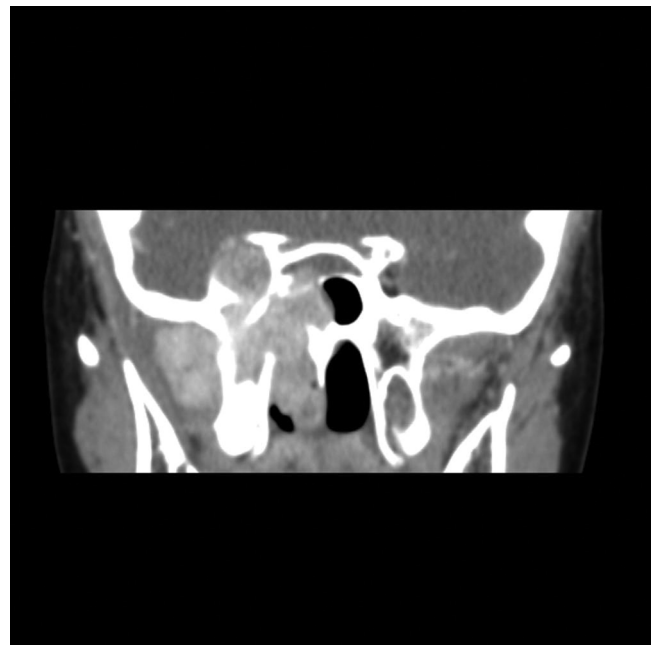


Figura 2 Tomografia computadorizada (corte coronal) de um extenso angiofibroma juvenil. O paciente foi submetido à cirurgia guiada por endoscopia.

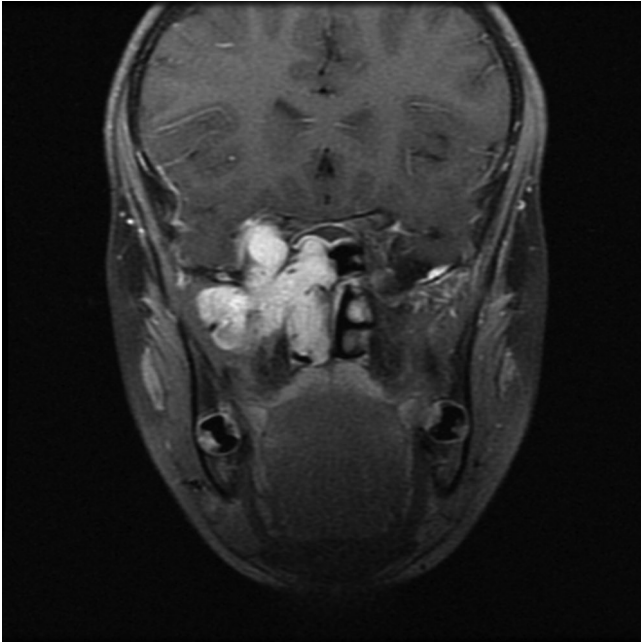


Figura 3 Ressonância magnética (corte coronal) do mesmo paciente das Figs. 1 e 2.

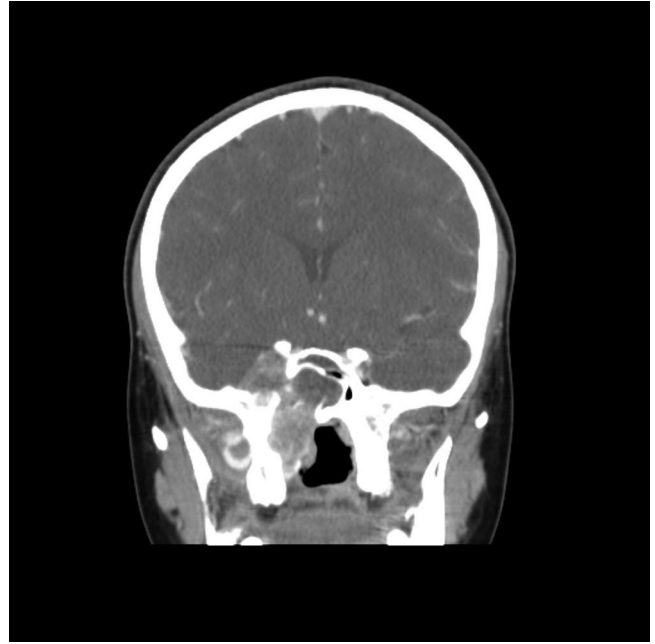


Figura 4 Tomografia computadorizada após cirurgia, mostrando a extensão da ressecção e recidiva do tumor.

As classificações Radkowski e Andrews estão resumidas nas tabelas 2 e 3, respectivamente.

Com base na classificação Snyderman,³ a vascularização residual após embolização pré-operatória esteve presente em todos os casos incluídos na amostra. Portanto, todos os casos correspondem a Snyderman IV (tabela 4).

A complicação mais comum foi sangramento intraoperatório em grande quantidade, ocorrendo em 23% dos casos (3/13). Sangramento em grande quantidade foi definido como aquele levando à instabilidade hemodinâmica e exigindo transfusão de concentrado de hemácias. Em um paciente, o procedimento teve de ser interrompido devido a choque hipovolêmico persistente apesar da transfusão, conseguindo-se apenas uma ressecção parcial do tumor.

Ocorreram complicações imediatas da cirurgia em dois pacientes. Um desenvolveu paralisia do nervo oculomotor com achados tomográficos indicando trombose dos seios cavernosos, e outro apresentou lesão do nervo óptico e oculomotor manifestada como redução da atividade visual e ptose. Em ambos os casos, foi utilizada uma abordagem cirúrgica combinada. O paciente com paralisia do nervo oculomotor não apresentou melhora nos 12 meses de acompanhamento. A condição do segundo paciente também permaneceu inalterada, com paralisia persistente no 22º mês de acompanhamento.

Nenhum dos pacientes (0/13) submetidos exclusivamente ao acesso endoscópico desenvolveu quaisquer complicações imediatas ou tardias.

Recidiva do tumor ocorreu em 46% dos pacientes (tabela 5). O período sem a doença variou de 10 a 36 meses após a cirurgia. Desses seis pacientes, três (3/13) foram submetidos a um segundo procedimento cirúrgico, um (1/13) recebeu radioterapia e um (1/13) foi apenas acompanhado por mais tempo. O critério para reoperação foi a detecção de tumor residual no acompanhamento pós-operatório. O

Tabela 2 Classificação Radkowski et al. de nasoangiofibroma juvenil¹⁰

IA	Limitada à cavidade do nariz e/ou nasofaringe.
IB	Igual a IA, porém com extensão para ou mais seios paranasais.
IIA	Extensão mínima através do forame esfenopalatino, dentro do e incluindo uma porção mínima da parte mais medial da fossa pterigomaxilar.
IIB	Ocupação completa da fossa pterigomaxilar, deslocando a parede posterior do seio maxilar para frente. Deslocamento lateral e/ou anterior de ramos da artéria maxilar. Poderá ocorrer extensão superior, erodindo ossos orbitais.
IIC	Extensão através da fossa pterigomaxilar para a bochecha e fossa temporal ou posterior para as placas pterigoides.
IIIA	Erosão da base do crânio com mínima invasão intracraniana.
IIIB	Erosão da base do crânio com extensa invasão intracraniana com ou sem invasão dos seios cavernosos.

paciente submetido a radioterapia apresentou uma extensa lesão residual que não foi passível de remoção cirúrgica por qualquer meio. Por fim, espera vigilante foi a escolha para o paciente remanescente como o procedimento mais adequado, devido à ausência de sintomas ou crescimento do tumor durante o acompanhamento, que, provavelmente, deveu-se à ausência de vascularização residual.

Tabela 3 Classificação Andrews et al. de angiofibroma⁸

I	Limitada à nasofaringe e à cavidade nasal. Destruição óssea insignificante ou limitada ao forame esfenopalatino.
II	Invasão da fossa pterigopalatina ou do seio maxilar, etmoidal ou esfenóide com destruição óssea.
IIIA	Invasão da fossa infratemporal ou região orbital sem envolvimento intracraniano.
IIIB	Invasão da fossa infratemporal ou orbital com envolvimento extradural intracraniano (parasselar).
IVA	Tumor intradural intracraniano sem infiltração do seio cavernoso, fossa pituitária ou quiasma óptico.
IVB	Tumor intradural intracraniano com infiltração do seio cavernoso, fossa pituitária ou quiasma óptico.

Tabela 4 Classificação Snyderman et al. de angiofibroma³

I	Cavidade nasal, fossa pterigopalatina
II	Seios paranasais, fossa pterigopalatina lateral; ausência de vascularização residual
III	Erosão da base do crânio, órbita, fossa infratemporal; ausência de vascularização residual
IV	Erosão da base do crânio, órbita, fossa infratemporal; vascularização residual
V M	Invasão intracraniana, vascularização residual; M: extensão medial
V L	Invasão intracraniana, vascularização residual; L: extensão lateral

Tabela 5 Resumo das recidivas do tumor

Paciente nº	Abordagem cirúrgica	Margens livres	Recidiva
4	Endoscópica + Sublabial	Sim	Sim
5	Endoscópica + Sublabial	Não	Sim
6	Endoscópica + Sublabial	Sim	Sim
10	Transmaxilar	Sim	Sim ^a
11	Maxilectomia medial (<i>degloving</i>)	Sim	Sim ^a
12	Maxilectomia medial (<i>degloving</i>)	Ressecção parcial	Sim ^b

^a Pacientes submetidos a reoperação.

^b Paciente que recebeu radioterapia.

Discussão

A análise dos 13 pacientes sugeriu que acesso endoscópico exclusivo é viável, mesmo em estágios avançados de NAJ.⁶ As abordagens endoscópicas podem, assim, ser consideradas um dos avanços mais significativos no manejo desse tumor¹ e uma verdadeira mudança de paradigma no tratamento de NAJ.¹¹ Com o progresso na curva de aprendizado da cirurgia endoscópica e com as melhorias em nosso entendimento da anatomia complexa dos seios paranasais e das estruturas neurovasculares da base anterior do crânio,¹¹ o acesso endoscópico estendido à base do crânio tem se tornado cada vez mais popular, ampliando o arsenal do cirurgião para o tratamento de NAJ com invasão intracraniana.

O endoscópio mostrou-se uma importante ferramenta para visualização de toda a extensão desses tumores, principalmente na região da fissura orbital superior, do seio cavernoso e até mesmo da fossa pterigopalatina, onde a presença de lesões residuais não é incomum após ressecção de tumores tão extensos como os descritos neste estudo.^{1,11}

Assim, a endoscopia intraoperatória poderá tornar muitas osteotomias e ressecções ósseas desnecessárias, podendo diminuir os riscos de alterações no crescimento facial.² Contudo, a remoção da parede lateral do nariz e da porção posterior da maxila é necessária em alguns casos; e o efeito dessas intervenções sobre o crescimento facial ainda é desconhecido.¹

Segundo Onerci et al., lesões estendendo-se significativamente para a parte posterior das placas pterigoides são fracas candidatas à ressecção endoscópica. Outras exigências essenciais para a abordagem incluem experiência do cirurgião, disponibilidade de instrumentos adequados, embolização pré-operatória e possibilidade do uso do acesso externo caso necessário.⁶

No presente estudo, três pacientes foram submetidos exclusivamente à ressecção endoscópica, e três foram submetidos a procedimentos combinados (aberto + endoscópico) para ressecção de NAJs Radkowski IIIA.¹⁰ Os procedimentos remanescentes foram feitos por acessos externos convencionais. Essas abordagens são compatíveis com a literatura atual, que recomenda a tentativa, sempre que possível, de ressecção completa do tumor pelo acesso associado à menor taxa de morbidade.^{4,6}

Pryor et al.¹¹ observaram uma maior frequência de complicações entre pacientes que foram submetidos a procedimentos abertos, em comparação ao acesso endoscópico. Neste estudo, complicações imediatas ocorreram em dois pacientes que foram submetidos à cirurgia por meio de acesso externo guiado por endoscopia. Nenhum dos três pacientes submetidos somente ao acesso endoscópico desenvolveu complicações imediatas ou tardias.

O tratamento cirúrgico do NAJ é repleto de desafios técnicos, incluindo o risco de sangramento intraoperatório, dificuldades na dissecação do tumor e morbidade associada ao envolvimento de determinados locais anatômicos, bem como o risco de recidiva.² No presente estudo, apenas dois pacientes, ambos do grupo guiado por endoscopia, desenvolveram complicações pós-operatórias persistentes: um apresentou diplopia e fístula buco-sinusal, e o outro apresentou ptose e redução da acuidade visual. A ocorrência de complicações irreversíveis no grupo de acesso combinado pode ser atribuída a uma maior dificuldade cirúrgica dos

casos afetados, levando à decisão de uso inicial do acesso guiado por endoscopia. Portanto, as lesões irreversíveis encontradas nesse grupo podem ter resultado dos desafios técnicos encontrados durante a cirurgia.

Em nosso estudo, a taxa de recidiva foi de 46% (6/13), em um período máximo de acompanhamento de 36 meses. Esses achados são compatíveis com os relatados na literatura (uma taxa geral de recidiva de 30% a 50%).¹ Vale a pena ressaltar que nossa amostra consistiu de pacientes com tumores intracranianos extensos e invasivos, que podem ter levado a uma maior taxa de recidiva.

Devido à natureza benigna dos NAJs, a maioria desses tumores permanece extradural mesmo quando há invasão intracraniana,⁹ e o plano cirúrgico está localizado entre importantes estruturas, como a artéria carótida interna e o seio cavernoso.⁴ Contudo, a extensão lateral do tumor na fossa infratemporal, região parasselar, ou na proximidade do nervo óptico pode impor desafios à ressecção endoscópica.⁹

Apesar de os NAJs serem cobertos pela mucosa nasofaríngea, segundo nossa experiência, a identificação do plano de dissecação pode ser um grande desafio, principalmente quando próximo ao seio cavernoso. Neste estudo, um paciente apresentou diminuição da acuidade visual no pós-operatório, que continuou no 22º mês de acompanhamento, muito provavelmente devido a uma lesão inadvertida do nervo óptico durante o procedimento. Acreditamos que essa lesão possa ter sido secundária ao calor da eletrocoagulação.

Alguns autores sustentam que as abordagens endoscópicas devem ser apenas utilizadas quando o tumor for limitado à cavidade nasal, aos seios paranasais, à fossa pterigo-palatina ou à fossa infratemporal. Quando uma abordagem convencional é necessária na ressecção de lesões que vão além dos limites da visualização endoscópica, a endoscopia ainda deve ser utilizada como adjuvante à abordagem externa.^{12,13} Contudo, concordamos com Andrade et al., que afirmam que é necessário haver uma reavaliação dos limites da ressecção endoscópica do NAJ para que grandes tumores e casos com alguma invasão intracraniana possam ser incluídos.² No melhor de nosso conhecimento, esse talvez tenha sido um dos maiores estudos restritos a pacientes com NAJ com invasão intracraniana tratados exclusivamente por meio não neurocirúrgico.

As limitações de nosso estudo também devem ser consideradas. Conforme observado acima, a casuística foi restrita a pacientes tratados por meios não neurocirúrgicos; foram excluídos os que necessitaram de craniotomia devido à extensão do tumor (Radkowski IIIB).¹⁰ Uma comparação entre essas diferentes abordagens seria uma direção interessante de pesquisa futura. Contudo, em virtude dos achados deste estudo, sugerimos que apenas o acesso endoscópico ou guiado por endoscopia deva ser considerado, mesmo em casos de tumores em estágio avançado com importante invasão intracraniana.

O tratamento endoscópico de lesões da base do crânio é um ramo da cirurgia que tem mostrado rápido progresso. O uso de técnicas de neuronavegação, ressonância magnética intraoperatória, instrumentos personalizados, bem como experiência cirúrgica cada vez maior, são fatores que contribuem para os avanços adicionais nesse campo, buscando abordagens endoscópicas mais seguras e efetivas.¹³

Conclusão

O tratamento cirúrgico do nasoangiofibroma com invasão intracraniana é um dos principais desafios da prática otorrinolaringológica e neurocirúrgica. As taxas de sucesso e baixos índices de complicações intra e pós-operatórias do acesso endoscópico sugerem que essa abordagem tem conquistado espaço no tratamento de NAJs Radkowski IIIA.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesses.

Referências

1. Enepekides DJ. Recent advances in the treatment of juvenile angiofibroma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12:495-9.
2. Andrade NA, Pinto JA, Nóbrega MO, Aguiar JE, Aguiar TF, Vinhaes ES. Exclusively endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:492-6.
3. Snyderman CH, Pant H, Carrau RL, Gardner P. A new endoscopic staging system for angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:588-94.
4. Danesi G, Panciera DT, Harvey RJ, Agostinis C. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: evaluation and surgical management of advanced disease. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;138:581-6.
5. Ardehali MM, Samimi Ardestani SH, Yazdani N, Goodarzi H, Bastaninejad S. Endoscopic approach for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma: complications and outcomes. *Am J Otolaryngol.* 2010;31:343-9.
6. Onerci TM, Yücel OT, Öğretmenoğlu O. Endoscopic surgery in treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2003;67:1219-25.
7. Pryor SG, Moore EJ, Kasperbauer JL. Endoscopic versus traditional approaches for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope.* 2005;115:1201-7.
8. Andrews JC, Fisch U, Valavanis A, Aeppli U, Makek MS. The surgical management of extensive nasopharyngeal angiofibromas with the infratemporal fossa approach. *Laryngoscope.* 1989;99:429-37.
9. Douglas R, Wormald PJ. Endoscopic surgery for juvenile nasopharyngeal angiofibroma: where are the limits? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;14:1-5.
10. Radkowski D, McGill T, Healy GB, Ohlms L, Jones DT. Angiofibroma. Changes in staging and treatment. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1996;122:122-9.
11. Lund VJ, Stammberger H, Nicolai P, Castelnuovo P, Beal T, Beham A, et al. European position paper on endoscopic management of tumours of the nose, paranasal sinuses and skull base. *Rhinol Suppl.* 2010;22:1-143.
12. Ogawa AI, Fornazieri MA, da Silva LV, Pinna FR, Voegels RL, Sennes LU, et al. Juvenile angiofibroma: major and minor complications of preoperative embolization. *Rhinology.* 2012;50:199-202.
13. Carrau RL, Snyderman CH, Kassam AB, Jungreis CA. Endoscopic and endoscopic-assisted surgery for juvenile angiofibroma. *Laryngoscope.* 2001;111:483-7.