

Experiência de sete anos em pacientes com angiofibroma nasofaríngeo juvenil

A seven-year experience with patients with juvenile nasopharyngeal angiofibroma

*Alfredo Lara Gaillard*¹, *Vanessa Menegatti Anastácio*², *Vânia Belintani Piatto*³, *José Victor Maniglia*⁴, *Fernando Drimel Molina*⁵

Palavras-chave: angiofibroma, cirurgia, embolização terapêutica, epistaxe, transfusão de sangue.
Keywords: angiofibroma, treatment, embolization, surgery, epistaxis.

Resumo / Summary

O angiofibroma nasofaríngeo juvenil (ANJ) é um raro tumor em adolescentes masculinos originário na nasofaringe. **Objetivos:** Apresentar a experiência do tratamento do ANJ em pacientes do Serviço de Otorrinolaringologia entre 2001 e 2008. **Material e Métodos:** Foram revisados de prontuários do Serviço de Otorrinolaringologia os dados demográficos, apresentação clínica, métodos de investigação e tratamento de 16 pacientes. **Desenho do Estudo:** estudo descritivo, retrospectivo, de corte transversal. Resultados: Todos os pacientes são do gênero masculino e a média de idade ao diagnóstico foi de 16,8 anos (variação de 9 a 23 anos), sendo mais de 56% deles com estágio II de Fisch. Embolização pré-operatória foi realizada em 10 pacientes (62,5%). Todos os 16 pacientes foram submetidos à ressecção cirúrgica. Dois pacientes (66,7%) que não foram submetidos à embolização pré-operatória necessitaram de transfusão sanguínea. O índice de recidiva foi de 43,75% e o índice de cura foi 93,75%. **Conclusões:** Embolização pré-operatória diminui a perda sanguínea intra-operatória. O índice de recidiva foi relacionado ao estadiamento avançado do tumor ao diagnóstico e à não-realização de embolização pré-operatória. Cirurgia associada à embolização pré-operatória são os principais tratamentos do ANJ. Todos os pacientes devem ter estudos de imagem pré-operatórios, especialmente tomografia computadorizada, para auxiliar no planejamento cirúrgico e no seguimento.

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma (JNA) is a rare tumor in adolescent males. It originates in the nasopharynx. **Aim:** to present the experience of JNA management at an Otorhinolaryngology Service between 2001 and 2008. **Materials and Methods:** Demographical data, clinical presentation, investigations as well as the treatment of sixteen JNA patients were reviewed and collected from medical records from the ORL Service. **Design:** Cross-sectional, retrospective and descriptive study. Results: All JNA patients were male. The average age at diagnosis was 16.8 years (range 9-23 years). More than 56% of the patients were classified as Fisch II. Preoperative embolization was carried out in ten (62.5%) patients. All 16 patients were submitted to primary surgical resection. Two patients (66.7%) who didn't receive preoperative embolization required intraoperative blood transfusion. The overall recurrence rate was 43.75% and the cure rate was 93.75%. **Conclusion:** Preoperative embolization minimizes intraoperative blood loss. The recurrence rate was related to advanced tumoral stage at diagnostic and the lack of preoperative embolization. Surgery combined with preoperative embolization is the major treatment for JNA. All the patients should undergo preoperative imaging studies, especially CT, to assist in surgical planning and follow-up.

¹ Médico, Residente R3 em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

² Médica, Residente R3 em Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

³ Doutor em Ciências da Saúde, Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - FAMERP.

⁴ Livre Docente, Professor Adjunto do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

⁵ Doutor, Chefe do Ambulatório de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço.

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 22 de junho de 2009. cod. 6465

Artigo aceito em 9 de setembro de 2009.

INTRODUÇÃO

O angiofibroma nasofaríngeo juvenil é uma raro tumor vascular benigno da nasofaringe responsável por cerca de 0,5% de todas as neoplasias de cabeça e pescoço¹. Sua incidência é de 1:150.000 afetando, predominantemente, adolescentes e adultos jovens do gênero masculino na faixa etária de 14 e 25 anos². Raros casos têm sido descritos em homens acima de 25 anos e em adolescentes do gênero feminino³⁻⁵.

Anatomicamente, acredita-se que o local de origem é a parede póstero-lateral da cavidade do nariz, em estreita proximidade à borda superior do forame esfenopalatino. Inicialmente, o tumor cresce na submucosa do assoalho da nasofaringe, alcançando o septo e o espaço posterior do nariz, criando um efeito de massa que pode ocasionar obstrução da via aérea. Como o processo é contínuo, a face anterior do seio esfenoidal é destruída e invadida. O tumor pode crescer em direção a fossa nasal e se expandir até a parte posterior da concha média, tornando-se contínua com a massa tumoral. Lateralmente, o angiofibroma pode se estender a fossa pterigomaxilar e causar destruição da parede posterior do seio maxilar. Eventualmente o tumor pode invadir a fossa intratemporal, órbita e fossa craniana média. Essa é uma visão generalizada do crescimento tumoral. Os padrões de invasão às estruturas locais podem ser amplamente imprevisíveis e nem sempre seguem um padrão típico^{6,7}.

Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como uma massa globosa, circunscrita, não capsulada, recoberta por membrana mucosa. A cor é dependente do componente vascular, podendo ser róseo-vinhoso ou pálido esbranquiçado. O principal suprimento sanguíneo é proveniente da artéria maxilar, embora possa haver ramos da artéria carótida interna ipsilateral ou do sistema carotídeo externo contralateral. Em relação aos aspectos histológicos, o tumor é constituído por tecido conectivo fibroso e vasos. A periferia da massa tumoral é edemaciada e infiltrada, com áreas necróticas e vasos capilares. Os vasos profundos são mais calibrosos e com muitas anastomoses, lembrando o aspecto de um hemangioma cavernoso. A presença de uma única camada celular endotelial, sem componente de tecido muscular liso, associada à rigidez do estroma fibroso, confere ao tumor sua característica hemorrágica⁸⁻¹⁰.

O local e a extensão da invasão tumoral devem ser bem determinados, pois o não reconhecimento do local anatômico resulta em uma alta incidência de ressecções incompletas, as quais podem ser muito mais altas pela dificuldade de delimitação da cápsula do tumor após prévia embolização. A fim de permitir o reconhecimento do sítio anatômico de invasão tumoral, vários estadiamentos têm sido propostos embora, atualmente, a classificação de Fisch¹¹ é a que mais tem sido utilizada. De acordo com a

referida classificação, o angiofibroma é classificado como Tipo I quando o tumor está restrito à cavidade nasal e nasofaringe sem destruição óssea, Tipo II quando o tumor invade a fossa pterigomaxilar e seios maxilar, esfenoidal e etmoidal com destruição óssea, Tipo III quando o tumor invade a fossa intratemporal, órbita e região parasselar, permanecendo lateral ao seio cavernoso e Tipo IV quando o tumor invade o seio cavernoso, região do quiasma óptico e fossa pituitária¹¹.

A clássica apresentação clínica do angiofibroma é a obstrução nasal unilateral e/ou epistaxe, rinorreia e, ocasionalmente, dor. Devido sua característica invasiva, o tumor pode levar à deformidade facial e, atingindo a órbita e a região intracraniana, ocasiona sintomas como proptose, alteração da acuidade visual e paralisia de nervos cranianos^{12,13}.

O diagnóstico do angiofibroma é baseado, essencialmente, em cuidadosa anamnese e exame físico detalhado para a descrição dos sinais e sintomas, das características morfoepidemiológicas e achados radiológicos. As técnicas de imagem têm permitido grandes avanços no diagnóstico e tratamento do angiofibroma. A endoscopia nasal, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética fornecem um delineamento da localização e extensão tumoral e as relações com estruturas vasculares e nervosas, permitindo um estadiamento preciso do tumor. Devido à natureza vascular e hemorrágica do tumor, a biópsia não é recomendada. A arteriografia é realizada para avaliação do suprimento vascular em tumores extensos e permitir a embolização dessas lesões vasculares, visando à redução do sangramento intraoperatório¹⁴⁻¹⁶.

Várias doenças, tumorais ou não, podem ocasionar obstrução nasal e epistaxe podendo ser confundidas com o angiofibroma. Portanto, destacam-se os seguintes diagnósticos diferenciais: pólipos inflamatórios, pólipos angiomatosos e cisto nasofaríngeo, tumores malignos de nasofaringe, fibrossarcomas e fibromas de nasofaringe, neoplasias malignas do maxilar superior, esteseoneuroblastoma de fossa nasal, hipertrofia de adenoides, cordomas de vértebra cervical e tuberculose do gânglio retrofaríngeo¹⁶.

Diversas abordagens cirúrgicas têm sido descritas para o tratamento do angiofibroma como a via transpalatal, a rinotomia lateral e o degloving médio-facial. Associado a qualquer dessas técnicas, o tratamento de escolha recomendado é a embolização tumoral pré-operatória a fim de diminuir o sangramento durante o procedimento cirúrgico para a ressecção do angiofibroma¹⁵⁻²².

Este artigo relata a experiência do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço de um Hospital-Escola entre 2001 e 2008 em relação ao diagnóstico e resultados do tratamento de pacientes com angiofibroma nasofaríngeo juvenil.

CASUÍSTICA E MÉTODO

De acordo com as Normas Reguladoras de Pesquisa em Seres Humanos, Resolução 196/96 do Ministério da Saúde, o presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição (Parecer Nº 3644/2009).

Este é um estudo retrospectivo, de corte transversal, para o qual foram utilizados os dados obtidos por revisão de prontuário de 16 pacientes com diagnóstico de angiofibroma entre os anos de 2001 e 2008. Devido a isto, foi dispensado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Foram coletados os seguintes dados: gênero, idade à época do diagnóstico, sinais e sintomas, exame diagnóstico, via de acesso cirúrgico, necessidade de transfusão, embolização pré-operatória, complicações, exames solicitados no seguimento, recidivas, reoperação. Os tumores foram classificados de acordo com os critérios de Fisch (Fisch, 1983).

Foram calculadas porcentagens (%) com os desvios padrões (DP) das mesmas, sendo os resultados expressos em % (DP%).

RESULTADOS

No período de 2001 a 2008, 16 pacientes foram submetidos a tratamento de angiofibroma, sendo todos (100%) do gênero masculino. Em relação à faixa etária, a idade variou de 9 a 23 anos, sendo a média de 16,8 anos (DPM= 0,885) e, em relação às fases de desenvolvimento, foi encontrado 1 paciente (6,25%, DP%=24,20) na fase de infância (7 a 10 anos), 6 pacientes (37,5%, DP%=19,76) na adolescência (11 a 16 anos) e 9 pacientes (56,25%, DP%=16,53) na fase de adulto jovem (17 a 25 anos) à época do diagnóstico.

Dentre os sinais e/ou sintomas apresentados, a epistaxe e obstrução nasal foram os mais frequentes, ocorrendo, respectivamente, em 93,75% (DP%=6,25) e 75% (DP%=12,5) dos casos, seguidos de hiposmia (12,5%, DP%=23,38), abaulamento da face (6,25%, DP%=24,20) e diminuição da acuidade visual (6,25%, DP%=24,20). Não houve relato de rinorreia.

Todos os pacientes foram submetidos à endoscopia nasal e tomografia computadorizada como exames diagnósticos complementares. Biópsia do tumor não foi realizada nos pacientes.

De acordo com o aspecto tomográfico e a classificação de Fisch¹¹ 4 pacientes (25,0%, DP%=21,65) apresentaram estadiamento I, 9 (56,25%, DP%=16,53) estadiamento II, 3 (18,75%, DP%=15,61) estadiamento III e nenhum no estadiamento IV (0%).

Quarenta e oito horas antes da cirurgia, 10 pacientes (62,5%, DP%=15,30) foram submetidos à arteriografia com embolização superselativa de ramos da artéria maxilar, não apresentando complicações.

Todos pacientes foram submetidos ao tratamento cirúrgico tendo como vias de acesso: degloving médio-facial + Denker em 9 pacientes (56,25%, DP%=16,53), degloving médio-facial + Denker + endoscópica nasal em dois pacientes (12,5%, DP%=23,38), transpalatina em 2 (12,5%, DP%=23,38), endoscópica nasal em 2 pacientes (12,5%, DP%=23,38) e osteotomia LeFort I em um paciente (6,25%, DP%=24,20).

Três pacientes (18,75%, DP%=22,53) necessitaram de transfusão sanguínea intra-operatória, sendo que 2 deles (66,67%, DP%=33,33) não foram submetidos a embolização pré-cirúrgica.

Em todos os pacientes foi colocado tampão nasal ao final do procedimento cirúrgico, sendo o mesmo retirado em 48 a 72 horas.

Apenas dois pacientes (12,5%, DP%=23,38) apresentaram complicações pós-operatórias como fistula oroantral após abordagem transpalatina e sinéquia em concha nasal inferior e em septo do nariz após acesso endoscópico nasal, sendo ambas corrigidas sem qualquer significante morbidade.

Um (25%, DP%=43,30) dos quatro pacientes do estadiamento I, 3 (33%, DP%=27,14) dos nove pacientes do estadiamento II e 3 (100%) dos 3 pacientes do estadiamento III apresentaram recidiva do tumor, sendo que, destes sete pacientes, 3 (43%, DP%=28,58) foram submetidos a embolização pré-operatória e 4 pacientes (57%, DP%=24,75) não a realizaram, obtendo-se um índice de recidiva de 43,75% (DP%=18,75). O tempo de recidiva após a cirurgia variou de 1 mês a 3 anos e todos os 7 pacientes foram reoperados. Destes, apenas 1 (14,3%, DP%=35,0) apresentou fissura palatina como complicação da reoperação sendo também, posteriormente corrigida.

O seguimento dos 15 pacientes, com exceção de um que não mais retornou ao Ambulatório de ORL desde 2006, vem sendo realizado trimestralmente com tomografia computadorizada de controle, sem recidiva até o presente momento. O tempo de seguimento destes pacientes variou de 1 a 6 anos, com média de 2,3 anos (DPM= 1,77). Sendo assim, foi obtido um índice de cura de 93,75% (DP%=6,25).

Os dados gerais obtidos dos 16 prontuários revisados estão apresentados nas Tabelas 1 e 2.

DISCUSSÃO

O angiofibroma nasofaríngeo juvenil é, como o próprio nome sugere, uma doença de homens jovens⁶. No presente estudo todos os pacientes são do gênero masculino e a média de idade à época do diagnóstico foi de 16,8 anos sendo estes resultados concordantes com os da literatura^{13-15,20,23}. Estudos genéticos têm demonstrado estreita relação da expressão de receptores de andrógenos no angiofibroma sugerindo que o mesmo seja um tumor andrógeno-dependente. Esse fato poderia explicar a maior prevalência no gênero masculino²⁴⁻²⁵.

Tabela 1. Dados dos pacientes em relação à idade ao diagnóstico, necessidade de embolização, via de acesso para tratamento e complicações cirúrgicas.

Paciente	Estadiamento Fisch ¹¹	Idade ao Diagnóstico	Embolização Pré-operatória	Tempo entre Embolização e Cirurgia	Via de acesso cirúrgico	Transfusão Intraoperatória	Complic. Pós-cirurgia
1	II	19a6m	Sim	48 hs	Endoscópica nasal	---	---
2	III	14a10m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	---	---
3	III	15a7m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	3U	---
4	II	17a10m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	---	---
5	II	12a2m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	---	---
6	II	23a3m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	---	---
7	II	20a	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	---	---
8	I	20a5m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	---	---
9	II	17a6m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker + Endoscópica nasal	---	---
10	II	15a7m	Sim	48 hs	Degloving Médio-facial + Denker	---	---
11	III	17a4m	Não	---	Osteotomia LeFort I	3U	---
12	II	15a11m	Não	---	Degloving Médio-facial + Denker	6U	---
13	I	9a1m	Não	---	Degloving Médio-facial + Denker + Endoscópica nasal	---	---
14	II	16a5m	Não	---	Transpalatina	---	---
15	I	21a4m	Não	---	Transpalatina	---	Fístula Oro-antral
16	I	19a11m	Não	---	Endoscópica nasal	---	Sinéquia em concha nasal inferior E e septo do nariz

A apresentação clínica do angiofibroma, na maioria dos casos, é constituída pela presença da tríade de obstrução nasal, epistaxe e massa nasofaríngea, apresentação essa semelhante à encontrada no presente estudo e comparável a estudos previamente descritos^{13,14,26,27}.

O diagnóstico do angiofibroma é baseado pela anamnese, exame físico e endoscopia nasal suplementados por estudo de imagem, como a tomografia computadorizada, conforme realizado no estudo. A correlação do estadiamento pré-operatório por meio da tomografia computadorizada associada aos critérios de Fisch¹¹ foi possível nos 16 casos do estudo. A tomografia permite o estadiamento correto do tumor e, no seguimento, demonstra a presença e extensão da recidiva^{16,28}.

Todos os pacientes foram submetidos a tratamento

cirúrgico. A cirurgia é o tratamento recomendado mais efetivo para o angiofibroma. Não há um consenso na literatura sobre a melhor opção cirúrgica, mas a via de acesso mais utilizada atualmente é a transmaxilar, por permitir melhor exposição do tumor, com mínima morbidade além evitar cicatrizes faciais²⁹.

Pelo tempo de seguimento dos pacientes foi obtido um índice de cura de 93,75%. Resultado este semelhante aos da literatura^{15,26}.

Estudos referem que o aumento nos índices de controle do sangramento cirúrgico está associado aos avanços no suporte cirúrgico como a embolização, realizada 24 a 48 horas antes da cirurgia, juntamente com atualização das técnicas cirúrgicas e experiência profissional. A embolização pode diminuir significativamente a

Tabela 2. Dados dos pacientes em relação aos procedimentos após recidiva e seguimento.

Paciente	Estadiamento Fisch ¹¹	Recidiva/ Tempo após 1ª Cirurgia	Exame Diagnóstico	Reoperação	Transfusão Intraoperatória	Complic. Pós-cirurgia	Seguimento/ Exame Complementar	Nova Recidiva até 2008
1	II	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
2	III	Sim/5 meses	Nasofibros- copia RM*	Degloving MF+ + Revisão Endoscópica nasal	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
3	III	Sim/2 meses	TC+	Revisão Endos- cópica nasal	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
4	II	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
5	II	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
6	II	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
7	II	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
8	I	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
9	II	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
10	II	Sim/1 mês	Nasofibros- copia	Revisão Endos- cópica nasal	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
11	III	Sim/10 meses	TC+	Degloving MF++ Revisão Endoscópica nasal	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
12	II	Sim/5 meses	TC+	Degloving MF+	4U	Fissura palatina	Trimestral/ TC+ controle	Não
13	I	Sim/3 anos	Nasofibros- copia	Revisão Endos- cópica nasal	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
14	II	Sim/2 anos	TC+	Osteotomia LeFort I	1U	---	Trimestral/ TC+ controle até 2006	Não até 2006
15	I	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não
16	I	Não	---	---	---	---	Trimestral/ TC+ controle	Não

*RM-Ressonância Magnética, +TC-Tomografia Computadorizada, +Degloving Médio-facial

perda sanguínea intra-operatória por reduzir a extensão do tumor, facilitando, assim, a excisão do mesmo. Devido a esse fato, ocorrem baixas taxas de recidiva pela realização da embolização pré-operatória. A embolização da artéria maxilar é um procedimento invasivo relativamente seguro, podendo apresentar como complicação a liberação de êmbolos para a circulação intracraniana, porém é uma ocorrência tida como rara^{15-22,30}. No presente estudo, 62,5% dos pacientes foram submetidos à embolização não ocorrendo complicações e somente 2 pacientes (12,5%), que não a realizaram, necessitaram de transfusão sanguínea

intra-operatória. Dados estes concordantes, portanto, com os da literatura^{15-22,30}.

Embora o índice de recidiva seja mais baixo em pacientes que foram submetidos a embolização^{20,21,30}, alguns estudos têm demonstrado resultado oposto, por sugerirem que a embolização poderia dificultar a identificação da extensão total das margens cirúrgicas pela redução do tamanho do tumor, aumentando o risco de recidiva^{31,32}. Fato esse que não ocorreu no presente estudo, pois dos 7 pacientes que apresentaram recidiva, 57% deles não havia realizado a embolização, prevalência esta concor-

dante com a da literatura que varia de 0% a 57%³³. Estes dados demonstram que a redução da perda sanguínea durante a cirurgia facilita, consideravelmente, a remoção do tumor, além de diminuir a necessidade de transfusão intra-operatória e diminuir o índice de recidiva em pacientes que foram submetidos à embolização pré-operatória, conforme encontrado no presente estudo^{18,20,21}.

CONCLUSÕES

O índice de recidiva foi associado à não-realização de embolização pré-operatória e ao estadiamento avançado do tumor ao diagnóstico.

A embolização arterial seletiva realizada previamente ao procedimento cirúrgico foi a melhor forma de tratamento para o angiofibroma nos casos revisados, sendo obtido índice de cura de aproximadamente 94%.

Todos os pacientes com diagnóstico de angiofibroma devem realizar estudos de imagem, como a tomografia computadorizada, e embolização pré-operatória, a fim de permitir melhor plano cirúrgico e diminuir o sangramento durante o procedimento.

O seguimento com tomografia computadorizada permite determinar a presença e extensão de recidiva do tumor ou a cura do mesmo.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes que, sem o seu consentimento e cooperação, este estudo não seria possível. Esta contribuição é extremamente importante para permitir a continuidade das pesquisas científicas a fim de proporcionar uma melhor qualidade de vida aos nossos pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Paris J, Guelfucci B, Moulin G, Zanaret M, Triglia M. Diagnosis and treatment of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258:120-4.
2. Gullane PJ, Davidson J, ODwyer T, Forte V. Juvenile angiofibroma: a review of the literature and a case series report. *Laryngoscope.* 1992;102:928-33.
3. Ewing JA, Shively EH. Angiofibroma: a rare case in an elderly female. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981;89:602-3.
4. Patrocínio JA, Patrocínio LG, Borba BHC, Bonatti BS, Guimarães AHB. Nasopharyngeal angiofibroma in an elderly woman. *Am J Otolaryngol.* 2005;26:198-200.
5. Nomura K, Shimomura A, Awataguchi T, Murakami K, Kobayashi T. A case of angiofibroma originating from the inferior nasal turbinate. *Auris Nasus Larynx.* 2006;33:191-3.
6. Zito J, Fitzpatrick P, Amedee R. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *J La State Med Soc.* 2001;153:395-8.
7. Sennes LU, Butugan O, Sanchez TG, Bento RF, Tsuji DH. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: the routes of invasion. *Rhinology.* 2003;41:235-40.
8. Beham A, Kainz J, Stammberger H, Aubock L, Beham-Schmid C. Immunohistochemical and electron microscopical characterization of stromal cells in nasopharyngeal angiofibromas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 1997;254:196-9.
9. Brieger J, Wierzbicka M, Sokolov M, Roth Y, Szyfyer W, Mann WJ. Vessel density, proliferation and immunolocalization of vascular endothelial growth factor in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:727-31.
10. Schoun R, Brieger J, Heinrich UR, Roth Y, Szyfyer W, Mann WJ. Immunohistochemical analysis of growth mechanisms in juvenile angiofibroma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:389-94.
11. Fisch U. The infratemporal fossa approach for nasopharyngeal tumors. *Laryngoscope.* 1983;93:36-44.
12. Hillel AT, Metzinger RC, Nemechek AJ, Nuss DW. Loss of reflex tearing: an expected consequence of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:605-10.
13. Tang IP, Sashinder S, Goapala KG, Narayanan P. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma in a tertiary centre: ten-year experience. *Singapore Med J.* 2009;50:261-4.
14. Hosseini SMS, Borghei SH, Astiani MTK, Shirhoda A. Angiofibroma: an outcome review of conventional surgical approaches. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262:807-12.
15. Mistry RC, Qureshi SS, Gupta S, Gupta S. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: A single institution study. *Indian J Cancer.* 2005;42:35-9.
16. Alves FRA, Granato L, Maia MS, Lambert E. Surgical approaches to juvenile nasopharyngeal angiofibroma - case report and literature review. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2006;10:162-6.
17. Scholtz AW, Appenroth E, Kammen-Jolly K, Scholtz LU, Thumfart WF. JNA: management and therapy. *Laryngoscope.* 2001;111:681-7.
18. Elafour A, Khafagy Y, Amer T, Twfik A. Preoperative embolization of nasopharyngeal angiofibroma: a report of 34 cases. *Int Congress Series.* 2003;1240:1445-54.
19. Enepekides DJ. Recent advances in the treatment of juvenile angiofibroma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12:495-9.
20. Mann WJ, Jecker Peter Amedee RG. Juvenile angiofibromas: changing surgical concept over the last 20 years. *Laryngoscope.* 2004;114: 291-3.
21. Pryor SG, Moore EJ, Kasperbauer JL. Endoscopic versus traditional approaches for excision of juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Laryngoscope.* 2005;115:1201-7.
22. Marshall AH, Bradley PJ. Management dilemmas in the treatment and follow-up of advanced juvenile nasopharyngeal angiofibroma. *Orl J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2006;68:271-8.
23. Ferreira LMB, Gome EF, A JF, Souza JRF, Araújo RP, Rios ASN. Ressecção endoscópica de nasoangiofibroma. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72:475-80.
24. Schick B, Rippel C, Brunner C, Jung V, Plinkert PK, Urbschat S. Numerical sex chromosome aberrations in juvenile angiofibromas: Genetic evidence for an androgen-dependent tumor? *Oncol Rep.* 2003;10:1251-5.
25. Coutinho-Camillo CM, Brentani MM, Nagai MA. Genetic alterations in juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Head Neck.* 2008;30:390-400.
26. Maniglia JJ, Barrinuevo CE, Mocellin M, Buschle M, Soares C, Zonato AI, König MBO. Angiofibroma nasofaríngeo juvenil (experiência de 13 anos). *Rev Bras Otorrinolaringol.* 1994;60:108-12.
27. Fonseca AS, Vinhaes E, Boaventura V, Andrade NA, Dias LA, Medeiros V, Coifman F. Tratamento cirúrgico de nasoangiofibroma sem embolização. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2008;74:583-7.
28. Szymanska A, Golabek W, Siwiec H, Pietura R, Szczerbo TM. Juvenile angiofibroma: the value of CT and MRI for treatment planning and follow-up. *Otolaryngol Pol.* 2005;59:8590.
29. Danesi G, Panizza B, Mazzoni A, Calabrese V. Anterior approaches in juvenile nasopharyngeal angiofibromas with intracranial extension. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:227-83.
30. Liu L, Wang R, Huang D, Han D, Ferguson EJ, Shi H, Yang W. Analysis of intra-operative bleeding and recurrence of juvenile nasopharyngeal angiofibromas. *Clin Otolaryngol.* 2002;27:536-40.
31. Lloyd G, Howard D, Lund VJ, Savy L. Imaging for juvenile angiofibroma. *J Laryngol Otol.* 2000;114:727-30.
32. Petruson K, Rodriguez CM, Petrusin B, Finizia C. Juvenile nasopharyngeal angiofibroma: long-term results in preoperative embolized and nonembolized patients. *Acta Otolaryngol.* 2002;122:96-100.
33. Howard DJ, Lloyd G, Lund V. Recurrence and its avoidance in juvenile angiofibroma. *Laryngoscope.* 2001;111:1509-11.