

Manja Hribar¹, Aleš Matos², Klemen Jenko³, Saba Battelino⁴, Iztok Fošnarčič⁵

Paragangliomi glave in vratu ter obravnava paragangliomov senčnične kosti na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana

Head and Neck Paragangliomas and the Management of Temporal Bone Paragangliomas at the Ljubljana Clinic for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: paragangliomi, glomus, sukcinat dehidrogenaza

Paragangliomi so redki tumorji, ki izvirajo iz parasimpatičnega ali simpatičnega živčnega sistema in lahko izločajo kateholamine. Glede na to, da paragangliomi glave in vratu večinoma izvirajo iz parasimpatičnega živčnega sistema in so večinoma sekretorno neaktivni, so njihovi simptomi povezani predvsem z učinkom mase na okolna tkiva. V področju glave in vratu se najpogosteje pojavljajo na razcepišču skupne karotidne arterije (60%), v srednjem ušesu ali v področju jugularnega foramina (30%) ter ob vagusnem živcu na vratu (5–10%). Njihova obravnava je odvisna od lokacije, velikosti tumorja, prizadetosti okolnih struktur in splošnega stanja bolnika. Upoštevajoč prej omenjene dejavnike se lahko odločimo za opazovanje, kirurško odstranitev (z morebitno predhodno embolizacijo) ali obsevanje. V zadnjih letih se je izkazalo, da naj bi bilo do 40% paragangliomov posledica mutacije različnih genov. Ker je pri določenih mutacijah možen pojav več tumorjev oz. zasevanja, je pri vseh bolnikih s paragangliomi priporočeno genetsko testiranje. V prispevku je poleg pregleda literature o obravnavi paragangliomov glave in vratu predstavljen kratek pregled obravnave bolnikov s paragangliomi senčnične kosti na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo Ljubljana med letoma 2000 in 2022.

¹ Asist. Manja Hribar, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Center za klinično fiziologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 4, 1000 Ljubljana; manja.hribar@kclj.si

² Aleš Matos, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; ales.matos@kclj.si

³ Asist. dr. Klemen Jenko, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; klemen.jenko@kclj.si

⁴ Izr. prof. dr. Saba Battelino, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; saba.battelino@kclj.si

⁵ Iztok Fošnarčič, dr. med., Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; iztok.fošnaric@kclj.si

ABSTRACT

KEY WORDS: paragangliomas, glomus, succinate dehydrogenase

Paragangliomas are rare tumors arising from the sympathetic or parasympathetic nervous system that can secrete catecholamines. As the majority of head and neck paragangliomas arise from the parasympathetic nervous system and are thus mainly secretory inactive, they usually cause symptoms due to their mass effect on the surrounding tissues. Their most common locations in the head and neck region are the carotid bifurcation (60%), the middle ear or jugular foramen (30%), and along the vagus nerve (5–10%). The management of head and neck paragangliomas depends on their location, size, involvement of the surrounding structures, and general condition of the patient. Possible management strategies are active surveillance, surgery (with or without preoperative embolization), or radiotherapy. In recent years, it has been shown, that up to 40% of paragangliomas are related to genetic alterations. As some genetic mutations can cause multiple tumors or metastatic disease, genetic testing is recommended in all patients with paragangliomas. In this paper, we review literature on the management of head and neck paragangliomas, and also present a summary of the management of the temporal bone paragangliomas at Clinic for Otorhinolaryngology and Cervicofacial Surgery in Ljubljana between the years 2000 and 2022.

UVOD

Zadnja klasifikacija Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) (2022) opisuje paragangliome (PGL) kot neuroendokrine tumorje, ki izvirajo iz parasimpatičnega ali simpatičnega živčnega sistema (1). Ocenjena letna incidenca znaša 2–8/1.000.000 prebivalcev, s prevalenco 1/2.500–6.500 prebivalcev in vrhom pojavnosti med 30. in 50. letom starosti (2–4). Prave številke so lahko višje, saj so nekateri PGL lahko asimptomatski in jih ne odkrijemo tekom življenja. To potrjuje višje število feokromocitomov, ki jih naključno odkrijejo med obdukcijami, in visokim odstotkom (10–49%) feokromocitomov in PGL, naključno odkritimi med slikovno diagnostiko, ki je bila opravljena zaradi druge patologije (5, 6).

Približno 85% simpatičnih PGL se pojavi v trebuhu, najpogosteje v nadledvični žlezi (feokromocitomi), večina parasimpatičnih PGL pa v področju glave in vratu in so za razliko od simpatičnih le redko sekretorno aktivni (v približno 1–3%) (7).

Simptomi sekretorno aktivnih PGL so odvisni od stalnega ali pulznega sproščanja kateholaminov. Izločanje in posledično simptome lahko sprožijo vadba, hrana, zdravila ali stres. Najpogostejši simptomi so glavobol, razbijanje srca, potenje, visok krvni tlak, sledijo šibkost, bledica, tremor, slabost, zaprtost, izguba teže in ortostatska hipotenzija (7,8). Glede na to, da PGL glave in vratu večinoma ne izločajo kateholaminov, so njihovi simptomi povezani predvsem z učinkom mase na okolna tkiva. V področju glave in vratu se PGL najpogosteje pojavljajo na razcepišču skupne karotidne arterije – PGL karotidnega telesa (60%), v srednjem ušesu ali v področju jugularnega foramna – timpanični, jugularni ali jugulotimpanični PGL (30%) ter ob vagusnem živcu na vratu – vagalni PGL (5–10%) (9). Redkeje se PGL lahko pojavijo tudi v grlu, nosu in obnosnih votlinah, ščitnici, očnici in sapniku (10–13). PGL glave in vratu se pogosteje pojavljajo pri ženskah (14, 15).

Paragangliomi senčnične kosti

PGL senčnične kosti (timpanični, jugularni in jugulotimpanični) lahko vzniknejo iz Jacobsonovega živca (veja glosofaringealnega živca) na promontoriju ali v spodnjem timpaničnem kanalčku (lat. *canaliculus tympanicus inferior*), iz Arnoldovega živca (veja vagusnega živca) v mastoidnem kanalčku (lat. *canaliculus mastoideus*) ali pa iz adventicije jugularnega bulbosa. Najpogosteje povzročijo pulzirajoč tinitus, običajno v ritmu bitja srca, ter postopno slabšanje sluha. Pojavijo se lahko tudi vrtoglavice, občutek pritiska ali bolečine v ušesu ter krvavitev iz sluhovoda. Ob rasti tumorja lahko pride tudi do poškodbe sosednjih struktur, kot so jugularni bulbus, notranja karotidna arterija, obrazni živec in spodnji možganski živci (glosofaringealni živec (IX.), vagusni živec (X.), akcesorni živec (XI.), hipoglosni živec (XII.)). Slednje se kaže s težjim požiranjem, hripavostjo, omejenim gibanjem jezika s fascikulacijami in kot slabša moč pri dvigu ipsilateralne rame. Napredovali tumorji se lahko širijo tudi znotrajlobanjsko (15–17).

Paragangliomi ob razcepišču skupne karotidne arterije

Karotidni PGL vzniknejo iz paraganglijev karotidnih telesc ob razcepišču skupne karotidne arterije in se večinoma kažejo kot neboleča (lahko pulzirajoča) otekline na vratu. Značilno je, da s palpacijo tipljivo tvorbo na vratu lahko premikamo v vodoravni smeri, v navpični pa ne (Fontainov znak). Z rastjo lahko prizadenejo funkcijo vagusnega živca, redkeje tudi ostalih spodnjih možganskih živcev (IX., XI., XII.) ter obraznega živca. V primeru vpletenosti simpatičnega sistema lahko pride tudi do razvoja Hornerjevega sindroma (14, 15, 18).

Paragangliomi vagusnega živca

Vagalni PGL zrastejo iz paraganglijev ob vagusnem živcu, večinoma iz spodnjega ganglija (lat. *ganglion nodosum*), ki se naha-

ja med jugularno veno in karotidno arterijo, blizu jugularnega foramna. Tako kot karotidni se vagalni PGL kažejo z nebolečo tipljivo tvorbo na vratu, običajno za vogalom spodnje čeljustnice (lat. *angulus mandibulae*). Lahko povzročajo pulzirajoč tinitus. V primeru velikega tumorja se ta boči medialno, kar se kaže z otekline lateralne stene žrela z medializacijo tonzile (15, 18, 19). V do 50 % se vagalni PGL kažejo s prizadetostjo vagusnega živca (hripavost) ali drugih spodnjih možganskih živcev (IX., XI., XII.). Preko jugularnega foramna se lahko širijo tudi znotrajlobanjsko (19, 20).

Približno polovica odkritih PGL glave in vratu po diagnozi raste. Rast je počasna, ocenjena na 0,8 mm letno. PGL senčnične kosti rastejo najpočasneje, in sicer v povprečju 0,4 mm letno. Povprečna rast karotidnih in vagalnih PGL pa je 1,6 letno (18, 21).

ENDOKRINOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Endokrinološka obravnava bolnikov s PGL vključuje merjenje vrednosti kateholaminov (dopamin, adrenalin, noradrenalin) in njihovih metabolitov – metanefrinov (normetanefrin, metanefrin, vanililmandljeva kislina, metoksitiramin) v plazmi ali v 24-urnem urinu. Za zdaj je najbolj priporočljiva metoda določanje prostih plazemskih metanefrinov (občutljivost 99 %, specifičnost 89 %) ali frakcioniranih metanefrinov v urinu (občutljivost 97 %, specifičnost 69 %), saj imajo daljši plazemski razpolovni čas v primerjavi s kateholamini, ki se sproščajo le epizodično in imajo dokaj kratek razpolovni čas. Občutljivost in specifičnost določanja kateholaminov iz plazme (84 % in 81 %) in urina (86 % in 88 %) sta nekoliko nižji (15).

Raziskava, ki je preučevala vrednosti kateholaminov in njihovih metabolitov v krvi pri 365 bolnikih s PGL, je pokazala, da je metoksitiramin (O-metiliran metabolit dopamina) 4,7-krat višji pri bolnikih z metastazami v primerjavi s tistimi brez metastaz. Vrednost metoksitiramina v plazmi tako skupaj z velikostjo in

lokacijo tumorja ter z morebitno znano mutacijo gena za sukcinat dehidrogenazo B (angl. *succinate dehydrogenase B*, SDHB) pomaga pri oceni malignosti in obravnavi bolnikov s PGL (22).

Na vrednost kateholaminov in njihovih metabolitov vplivajo tudi način odvzema, določena hrana, zdravila in spremljajoče bolezni. Pred odvzemom krvi mora preiskovanec 30 minut počivati, kri je treba odvzeti v ležečem položaju. Tri dni pred odvzemom vzorcev se odsvetuje uživanje kofeina, črnega čaja, nikotina, alkohola, banan, sira, oreškov, čokolade, jajc, vanilina ali citrusov. Pet dni pred testiranjem je treba prenehati jemati paracetamol. Na rezultate lahko vplivajo tudi zaviralci adrenergičnih receptorjev β , triciklični antidepresivi, inhibitorji monoamin-oksidge (MAO), levodopa, sulfasalazin, kokain, simpatikomimetiki in fenoksibenzamin (23). Povišane vrednosti kateholaminov so lahko povezane tudi s kronično ledvično odpovedjo, akutnim miokardnim infarkt, hipotiroidizmom, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) in kongestivno srčno odpovedjo. Tudi na vrednost kromogranina A vpliva več bolezni, tumorjev in zdravil. Svetovano je, da se vsaj teden dni pred testom prekine z jemanjem inhibitorjev protonске črpalke in vsaj dva dni prej z jemanjem zaviralcev histaminskih receptorjev H_2 (7, 15).

Vsak laboratorij ima določene referenčne vrednosti, načeloma pa se za pozitivno šteje štirikrat povečana vrednost metanefrinov v plazmi ali urinu. Manjše povečanje se šteje za možno pozitiven rezultat. Če so vrednosti mejno povišane (manj kot štirikrat) in ostanejo povišane kljub ponovitvi testa in odstranitvi možnih dejavnikov (ali če bolniki jemljejo zdravila, ki jih ne moremo ukiniti), lahko naredimo zaviralni test s klonidinom. Klonidin naj bi zaviral z avtonomnim živčevjem uravnan izpust kateholaminov, ne pa tudi izpusta iz tumorjev (15, 23).

GENETIKA

V starejši literaturi in še v nekaterih učbenikih lahko zasledimo, da je 10 % PGL povezanih z genetskimi mutacijami. V zadnjih letih pa se je izkazalo, da je vsaj 40 % PGL posledica mutacije različnih genov. Za zdaj je prepoznanih vsaj 20 različnih genov, povezanih z PGL. Ker je pri določenih mutacijah možen pojav več (sinhronih ali metahronih) tumorjev oz. metastatske bolezni, je pri vseh bolnikih s PGL (vključno s timpaničnim PGL) priporočeno genetsko testiranje (4, 15, 16, 24).

Do sedaj poznane mutacije lahko razdelimo v tri skupine (7):

- psevdohipoksične (tumorsupresorski gen Von Hippel-Lindau (VHL), geni iz skupine kompleksa sukcinat dehidrogenaz (angl. *succinate dehydrogenase complex*, SDHx), fumaratna hidrataza (angl. *fumarate hydratase*, FH), dejavnik 2α , ki ga inducira hipoksija (angl. *hypoxia-inducible factor-2alpha*, HIF2A), gen za encima prolil hidroksilaza 1 in 2 (PHD1/PHD2), gen za malat dehidrogenazo 2 (MDH2);
- mutacije v povezavi s kinazno signalno potjo (protoonkogen RET, gen za neurofibromin 1 (NF1), dejavnik X, povezan z myc (angl. *myc-associated factor X*, MAX), gen za transmembransko beljakovino 127 (TMEM127), gen za kinezin iz družine 1B (angl. *kinesin family member 1B*, KIF1B), in
- mutacije v povezavi z Wnt signalno potjo (gen za beljakovino E1 z domeno hladnega šoka (angl. *cold shock domain-containing protein E1*, CSDE1), gen za beljakovino MAML3 (angl. *mastermind-like 3*, MAML3)).

V prvi skupini pride do povečanja izražanja HIF2A. V stanju hipoksije pride zaradi izražanja HIF2A do povečane aktivacije genov, ki vplivajo na eritropoezo, angiogenezo, proliferacijo, presnovo glukoze in programirano celično preživetje. Psevdohipoksija je stanje, pri katerem so tkiva nor-

malno oskrbovana s kisikom, vendar je zaradi mutacij prisotna motnja v zaznavanju kisika, kar vodi v nenormalno izražanje HIF2A, ki spodbuja onkogenezo, tumorsko invazijo in zasevanje. Mutacija gena za SDHx je najpogostejša mutacija, ki je povezana s PGL glave in vratu. Obnašanje oz. agresivnost tumorja sta odvisna od tega, katera podenota SDHx je mutirana (A, B, C, D ali AF2). Tumorji z mutacijo SDHB so najbolj agresivni in so povezani z zasevanjem v 23%. Bolniki s temi mutacijami imajo tudi večje tveganje za karcinom ledvičnih celic, papilarni karcinom ščitnice, nevroblastom in gastrointestinalne stromalne tumorje (4, 15, 24). Pri bolnikih z znano SDH mutacijo je celo priporočeno letno biokemično testiranje in na 2–3 leta slikanje z MRI od baze lobanje do medenice za prepoznavo asimptomatskih PGL ali drugih, s PGL povezanih tumorjev (karcinom ledvičnih celic, gastrointestinalni stromalni tumorji) (16). Prisotnost SDH mutacij lahko posredno dokažemo tudi s histološkimi vzorci tumorja.

Tudi v drugih dveh skupinah preko mutacije določenih genov pride do sprememb v signalnih poteh, kar vodi v povečano proliferacijo celic, izboljšano preživetje celic, razvoj raka, angiogenezo ter lažjo invazijo in zasevanje tumorskih celic (7).

SLIKOVNA DIAGNOSTIKA

Leta 2020 in 2021 so bili za obravnavo paragangliomov in feokromocitomov objavljeni priporočila Britanskega združenja za bazo lobanje (British Skull Base Society), priporočila delovne skupine za povišan krvni pritisk zaradi endokrinoloških motenj v okviru Evropskega združenja za povišan krvni pritisk (European Society of Hypertension, ESH) zaradi endokrinoloških motenj, pregledni članek in priporočila irskih otorinolaringologov in endokrinologov ter priporočila ameriške delovne skupine iz Združenja kirurške onkologije (Society of Surgical Oncology) s področja glave in vratu ter endokrinologije. Njihovi zaključ-

ki so podobni, in sicer naj bi vsi bolniki s PGL glave in vratu opravili MRI primarne lezije, za PGL senčnične kosti pa še visokoločljivostno računalniško tomografijo (angl. *high-resolution computed tomography*, HRCT) (4, 8, 18, 24). PGL imajo na MRI tipičen videz soli in popra; temna mesta predstavljajo hiter tok krvi, svetla pa krvavitve znotraj tumorja (25). MRI-angiografija lahko izboljša prikaz nekaterih tumorjev, čeprav CT boljše pokaže razsežnost tumorja v jugularnem foramnu in hipotimpanumu (24). V priporočilih ESH sta MRI-angiografija in pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija z galijem, vezanim na tetraksetan, označenimi somatostatinskimi analogi (angl. *Gallium tetraxetan labeled somatostatin analogues*, ⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT) predstavljeni kot prva izbira slikovne diagnostike pri PGL glave in vratu (8). Kateterska angiografija se ne izvaja kot diagnostična metoda, se pa izvaja v sklopu predoperativne embolizacije tumorjev (4). Enotnega mnenja o predoperativni embolizaciji ni (18, 26). Običajno se zanjo odločimo pri velikih tumorjih, da bi zmanjšali operativno izgubo krvi ter velikost tumorja in si zagotovili boljšo preglednost med operacijo. Embolizacijo napravi interventni radiolog približno 1–2 dni pred operacijo.

Vsi bolniki (vključno s tistimi s timpaničnimi PGL) naj bi za oceno metastaz ali drugih tumorjev imeli še slikovno diagnostiko prsnega koša, trebuha in medenice, idealno MRI. Alternativa je pozitronska emisijska tomografija in računalniška tomografija z galijem, vezanim na tetraksetan-okreotid, označenimi somatostatinskimi analogi (angl. *Gallium tetraxetan labeled somatostatin analogues*, Gallium DOTATATE PET/CT) celega telesa (bolj specifičen kot fluorodeoksiglukozni PET/CT), če je na voljo (4). V ameriških smernicah je zapisano, da bo verjetno Gallium DOTATATE PET/CT v prihodnosti priporočen kot primarna funkcionalna preiskava za obravnavo PGL (24). V diagnostiki, spremljanju in tudi

zdravljenju se uporablja še več različnih funkcionalnih radionuklidnih slikanj; najprimernejšega lahko izberemo glede na prisotno mutacijo in obliko bolezni (multifokalna, metastatska) (7). UZ trebuha ni izbira za oceno nadledvičnih lezij (feokromocitoma ali PGL), saj so nadledvične žleze z UZ pri starejših otrocih in odraslih težko prepoznavne (15).

HISTOLOGIJA

PGL kažejo značilen vzorec celičnih gnezd (nem. *Zellballen*). So negativni pri barvanju na keratin, imunohistokemično pa se pozitivno obarvajo na neuroendokrine markerje, kot sta kromogranin in sinaptofizin, ter na specifične biomarkerje, vključno s transkripcijskim dejavnikom, ki se veže na DNA zaporedje GATA (GATA3) in encimi, ki so vpleteni v sintezo kateholaminov. So tudi pozitivni na barvanje z nasičeno raztopino amonijevega sulfata (S100), kar pa ni specifično samo za PGL. Z molekularno imunohistokemijo lahko prepoznamo tumorje, povezane z mutacijami SDHx, VHL, MAX, FH in MEN1 (1). S pomočjo imunohistokemičnega barvanja z uporabo protiteles proti SDHB lahko vzorce razdelimo na SDHB pozitivne in negativne. Negativen izvid imunohistokemije pomeni, da gre najverjetneje za mutacijo SDH (tudi tumorji z mutacijo SDHD se ne obarvajo oz. se zelo šibko). V raziskavi, v kateri so napravili imunohistokemijo na 220 feokromocitomih in PGL (od katerih sta bila 102 tumorja povezana z SDHx mutacijo), so pokazali, da je imunohistokemično barvanje pokazalo 100 % občutljivost in 84 % specifičnost. Glede na to, da je genetsko testiranje dokaj drago in da so bili vsi tumorji, pri katerih je bila pristona SDHx mutacija, negativni z imunohistološko preiskavo, so predlagali, da bi genetsko testiranje opravili samo pri tistih, ki imajo SDHx negativno imunohistokemično preiskavo (27). Tudi nadaljnje raziskave so pokazale, da je imunohistokemija zanesljiva

metoda ugotavljanja prisotnosti SDHx mutacije (28).

KLASIFIKACIJE PARAGANGLIOMOV

V spodnjih tabelah so predstavljene klasifikacije PGL senčnične kosti (tabela 1), karotidnih (tabela 2) in vagalnih (tabela 3) PGL.

MALIGNI IN METASTATSKI PARAGANGLIOMI

V 4. in 5. SZO-klasifikaciji endokrinih in neuroendokrinih tumorjev se PGL ne klasificirajo več kot benigni ali maligni, saj imajo vse lezije lahko metastatski potencial. Poleg tega so nekateri tumorji lahko smrtni že z lokalnim širjenjem v kritične strukture, brez metastatskega razsoja (1). V večini člankov je malignost definirana kot lokalna invazija (makroskopsko ali mikroskopsko) ali pa predvsem z zasevki, ki so definirani kot lezije na mestih, kjer ni kromafinih celic; na primer v kosteh in bezgavkah. Pri lezijah v jetrih in pljučih pa je težje ločiti, ali gre za zasevke ali za primarne tumorje, saj ta organa vsebujeta ganglije (7). Metastaze lahko prepoznamo tudi šele po več letih od odkritja primarnega tumorja. Odstotek metastatskih PGL glave in vratu je težko oceniti, saj se v literaturi pogosto pojavljajo v skupini vseh PGL in feokromocitomov; ocenjeno je, da je približno 2–26 % etastatskih (18). Jugolotimpanični PGL so maligni/metastatski v približno 5,1 %, karotidni v 2–6 %, vagalni v 7–10 %, v nekaterih raziskavah pa celo v 19 % (4, 31–33). Metastatski potencial je močno odvisen tudi od prisotnih genetskih mutacij, predvsem SDHB, pri kateri je malignih oz. metastatskih 23 % tumorjev (34–36).

OBRAVNAVA IN ZDRAVLJENJE

Obravnava PGL glave in vratu je odvisna od lokacije in velikosti tumorja, od prizadetosti sosednjih struktur, stopnje rasti tumorja, sekretorne aktivnosti, maligne bolezni in tudi želje pacienta. Lahko se odločimo za

Tabela 1. Prilagojena (razširjena) klasifikacija senčničnih PGL po Fischu (15). PGL –paragangliom, VA – vertebralna arterija.

Timpanomastoidni PGL	A	tumorji, omejeni na srednje uho	
		A1	meje tumorja jasno vidne otoskopsko
	A2	meje tumorja niso vidne ob otoskopskem pregledu; lahko se širi anteriorno v Evstahijevo cev in/ali v posteriorni mezotimpanum	
	B	tumorji, omejeni na timpanomastoidno votlino brez poškodb kosti v infralabirintnem delu temporalne kosti	
		B1	tumorji v srednjem ušesu s širjenjem v hipotimpanum
		B2	tumorji v srednjem ušesu s širjenjem v hipotimpanum in mastoid
		B3	tumorji, omejeni na timpanomastoidni kompleks z erozijo karotidnega kanala
	Timpanojugularni PGL	C	tumorji, ki se širijo izven timpanomastoidne votline; poškodba infralabirintnih in apikalnih delov senčnične kosti in zajetost karotidnega kanala
C1			z omejeno vpletenostjo navpičnega dela karotidnega kanala
C2			tumorji, ki zajemajo navpični del karotidnega kanala
C3			tumorji, ki zajemajo vodoravni del karotidnega kanala
C4			tumorji, ki segajo do lat. <i>foramen lacerum</i>
D		tumorji, ki se širijo znotrajlobanjsko	
		De1	tumorji, ki odrivajo duro do 2 cm
		De2	tumorji, ki odrivajo duro več kot 2 cm
		Di1	tumorji, ki se širijo intraduralno do 2 cm
		Di2	tumorji, ki se širijo intraduralno več kot 2 cm
		Di3	tumorji z neoperabilno intraduralno širitvijo
V		tumorji, ki zajemajo vertebralno arterijo (VA)	
		Ve	tumorji, ki zajemajo zunajduralno VA
	Vi	tumorji, ki zajemajo znotrajduralno VA	

Tabela 2. Klasifikacija karotidnih paragangliomov po Shamblinu (29).

I	lokalizirani tumorji, ki se le minimalno dotikajo karotidne arterije
II	tumorji, ki deloma obkrožajo ali so zraščeni s karotidno arterijo
II	veliki tumorji, ki v celoti obkrožajo karotidno arterijo

Tabela 3. Netterville klasifikacija vagalnih paragangliomov (30).

A	tumorji, omejeni na vrat
B	tumorji v kontaktu z jugularnim foramenom
C	tumorji, ki prodirajo v jugularni foramen ali se širijo preko njega z znotrajlobanjskim širjenjem ali brez njega

spremljanje, kirurško terapijo, radioterapijo (RT), v primeru malignih PGL tudi za kemoterapijo (KT), peptidno terapijo ali imunoterapijo.

Kot že omenjeno, le približno polovica PGL glave in vratu raste po postavljeni diagnozi, zato se v veliko primerih lahko odločimo za klinično in radiološko spremljanje. Možna je naslednja shema spremljanja: prvo kontrolno slikanje čez šest mesecev, nato pa sledi slikovna diagnostika 1., 2., 3., 5., 7., 9., 12. in 15. leto, ter naprej na tri leta. Bolniki, pri katerih je bilo genetsko testiranje negativno in ob prvem slikanju prsnega koša in trebuha niso ugotovili drugih PGL, ne potrebujejo več slikanja prsnega koša in trebuha. Pri bolnikih s pozitivno genetiko pa je priporočeno slikanje prsnega koša, trebuha in medenice z MRI na tri leta, letno pa naj bi opravljali UZ trebuha za ugotavljanje prisotnosti karcinoma ledvičnih celic pri tistih z mutacijo SDHB.

Pri bolnikih s sekretornimi tumorji (tudi po odstranitvi) in pri bolnikih z znanimi genetskimi mutacijami ali več tumorji je svetovano letno preverjanje ravni metanefrinov v krvi ali urinu (4).

Britanska priporočila vsebujejo izjeme, pri katerih priporočajo hitro zdravljenje: timpanični PGL, jugularni PGL s težavno prevodno izgubo sluha ali pulzirajočim tinitusom ali slabšim delovanjem obraznega živca, stisnjenje možganskega debla, sekretorni tumorji, klinično očitna hitra rast, maligna bolezen ter izbira bolnika (4).

Timpanični paragangliomi

Metoda izbora zdravljenja je kirurška odstranitev (4, 37). Primarna RT naj ne bi bila indicirana. Timpanične PGL tipa A (klasifikacija po Fischu, ki jo prikazuje tabela 1) lahko večinoma odstranimo preko sluho-voda, PGL tipa B pa običajno potrebujejo še pristop preko mastoida. Po britanskih priporočilih omenjena tumorja ne potrebuje-ta predoperativne embolizacije (4).

Jugularni paragangliomi

Glavne indikacije za zdravljenje so rast tumorja, kontrola simptomov, preprečitev pojava simptomov in pareze možganskih živcev. Kirurgija in RT naj bi na dolgi rok dala enakovredno kontrolo rasti (4). Enotnega mnenja, kaj je bolj primerno za primarno terapijo, ni. Pri kirurškem zdravljenju je za dostop do tumorja običajno potreben premik obraznega živca, kar povzroči dodatno (ali na novo) poslabšanje funkcije živca, ki pa se lahko sčasoma do določene stopnje popravi. Zaradi zajetosti ali bližine spodnjih možganskih živcev (IX.–XII.) je po operaciji pričakovati dodatno parezo teh v 0–36 % (38–40). Ob RT lahko pride do kserostomije, mukozitisa, slabosti, redkeje pa do nekroze kosti ali možganov, ali pa poslabšanja funkcije možganskih živcev. Glede na to, da je ob RT manj stranskih učinkov zdravljenja kot ob kirurški terapiji, je po mnenju nekaterih primarna izbira zdravljenja RT, in sicer frakcionirana RT. Za benigne tumorje je svetovana doza 45–50 Gy. Pri majhnih rastočih tumorjih pride v poštev sterotaktična radiokirurgija z dozo vsaj 12–14 Gy (4, 18). Združenje otologov (Gruppo Otologico) pri mlajših od 65 let primarno priporoča kirurško terapijo, pri starejših pa glede na spremljajoče bolezni in prizadetost spodnjih možganskih živcev predlagajo ali spremljanje s slikovno diagnostiko ali RT ali pa delno odstranitev z dodatno pooperativno RT (38). Pred kirurško odstranitvijo je potrebna embolizacija, da zmanjšamo krvavitev med operacijo. Če je namen operacije popolna odstranitev tumorja in ta zajema notranjo karotidno arterijo, je pred operacijo potrebna tudi ocena znotrajlobanjske prekrvavitve (4, 38). Britanska priporočila kirurško terapijo svetujejo kot rešilno terapijo po neuspešni RT ali če ponuja boljši nadzor simptomov (4).

Vagalni paragangliom

Popolna kirurška odstranitev in RT predstavljata enakovredno možnost terapije.

RT je primerna za majhne, rastoče tumorje ob normalno delujočem vagusnem živcu in pri vseh bolnikih s kontralateralno parezo vagusnega živca. Za manjše je primerna sterotaktična, za večje konformacijska frakcionirana RT. Doze so podobne kot pri jugularnih PGL, za maligne nekoliko višje (64–74 Gy) (4, 41). Kirurška terapija je primerna predvsem za hitro rastoče in/ali velike ter tiste s SDHB mutacijo, ki so bolj agresivni. Redko je med operacijo možno ohraniti delovanje živca (tudi pri subtotalni resekciji), zato je cilj operacije večinoma popolna resekcija. Predoperativno lahko napravimo embolizacijo, predvsem pri tumorjih, ki se širijo v jugularni foramen, kjer je kontrola ustavljanja krvavitve težja (4, 32).

Paragangliom karotidnega telesca

Večinoma nimajo izrazitih simptomov in so počasni rastoči, zato običajno najprej izberemo konzervativni pristop. Kljub temu se moramo zavedati, da lahko ob opazovanju pride do nastanka pareze spodnjih možganskih živcev ali maligne spremembe v približno 2–6% (18). Če tumor raste, se obnaša agresivno, je sekretorni ali če je že prisotna pareza možganskih živcev, lahko tumor aktivno zdravimo kirurško ali z RT (oboje ima podobno stopnjo uspeha). RT je običajno izbira pri starejših bolnikih, predvsem če je tumor velik. Kirurška odstranitev je primerna predvsem za manjše tumorje (tveganje za poškodbo živcev je manjše) in mlajše paciente (4). Metaanalizi, objavljeni pred kratkim, sta pokazali, da je tveganje za poškodbo spodnjih možganskih živcev po operaciji odvisno od velikosti oz. razsežnosti tumorja – glede na klasifikacijo po Shamblinu (prikazana v tabeli 2): 3% oz. 3,8% pri stopnji I, 18% oz. 14,1% pri stopnji II in 32% oz. 17,1% pri stopnji III (42, 43).

Obravnavanje sekretornih tumorjev

Sekretorne tumorje je (če je možno) priporočljivo kirurško odstraniti, da s tem

onemogočimo izločanje kateholaminov. Predoperativno je potrebna ustrezna obravnavna z zdravili. Bistvena je uporaba zaviralcev adrenergičnih receptorjev α (fenoksibenzamin), saj tumorji večinoma izločajo noradrenalin in ne adrenalina. Zaviralci adrenergičnih receptorjev β so primerni za paciente z vztrajajočo tahikardijo kljub zadostni terapiji z zaviralci adrenergičnih receptorjev α in nadomeščanju tekočin (4).

Maligni paragangliomi

Pod maligne PGL štejemo tiste tumorje, ki zasevajo in se obnašajo agresivno. Zasevajo večinoma v vratne bezgavke, redkeje v pljuča, kosti, jetra in možgane. Zdravljenje je možno s kirurgijo, RT, KT, peptidno terapijo ali imunoterapijo. Zdravljenje takih bolnikov poteka v sklopu multidisciplinarnega tima.

Multipli tumorji

Treba se je izogniti obojestranski poškodbi živcev, zato se večkrat poslužujemo RT.

SPREMLJANJE PO ZDRAVLJENJU

Soglasja glede spremljanja bolnikov s popolno odstranitvijo PGL ni. V britanskih priporočilih je zapisano, da jih v primeru odsotnosti genetskih mutacij lahko nehamo radiološko spremljati po petih letih. Ker se jugularni PGL raje ponavljajo, za te priporočajo daljše spremljanje (4). V raziskavi, v kateri so preučevali stopnjo ponovitve in rasti PGL, so svetovali slikovno diagnostiko vsakih nekaj let in spremljanje več desetletij (44).

Pri nepopolni odstranitvi je tveganje za rast večje. Svetovano spremljanje pri PGL glave in vratu, ki so bili nepopolno odstranjeni: kontrolni MRI glave in vratu po 8–12 tednih in nato enkrat letno naslednja tri leta, nato naslednjih šest let na dve leti, nato na tri leta. Pri tistih s sindromi letno kontroliramo vrednost plazemskih metanefrinov (4).

Po RT se rast PGL večinoma ustavi. Vseeno je smiselno sledenje bolnikov, predvsem v primeru jugularnih PGL.

KRATEK PREGLED OBRAVNAVE PARAGANGLIOMOV SENČNIČNE KOSTI NA OTORINOLARINGOLOŠKI KLINIKI

Retrospektivno smo analizirali podatke bolnikov, ki so bili obravnavani na Kliniki za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo v Ljubljani med januarjem 2000 in aprilom 2022 zaradi timpaničnega ali jugularnega PGL. V bazi podatkov pacientov (Hipokrat) smo poiskali vse, ki so imeli v izvidu zapisano besedo »paragangliom« ali besedo »glomus«. V literaturi (predvsem starejši) so paragangliomi velikokrat imenovani glomus tumorji, saj so najprej mislili, da izvirajo iz pericitov žil, podobno kot glomusni tumorji v koži (45,46). Bolnikov, ki so na koncu imeli diagnosticiran timpanični ali jugularni PGL, je bilo 29, od tega 6 (21 %) moških in 24 (79 %) žensk. 13 (45 %) bolnikov je imelo PGL na desni strani, 16 (55 %) pa na levi. Nihče ni imel PGL obojestransko v obeh senčničnih kosteh ali drugje v otorinolaringološkem področju.

Diagnostika

28 od 29 (97 %) bolnikov je imelo opravljeno slikovno diagnostiko (CT, MRI ali digitalno subtrakcijsko angiografijo (DSA)) primarne lezije. Le pri eni bolnici ni podatka o predhodni slikovni diagnostiki. Pri njej je bila napravljena eksploracija mastoida zaradi polipa iz sluhovoda, za katerega se je izkazalo, da je PGL. 24 od 29 (83 %) bolnikov je imelo napravljen CT senčničnih kosti, 21 od 29 (72 %) pa MRI senčničnih kosti oziroma glave. Pri 15 od 29 (52 %) je bila napravljena DSA, od tega nato pri 7 bolnikih še embolizacija. Pri eni bolnici je bil namen embolizacije ustavitve rasti oz. zmanjšanje tumorja (kar je bilo tudi doseženo), pri ostalih šestih pa je bila embolizacija napravljena predoperativno (pri dveh bolnikih

še ob operaciji ponovitve tumorja). Pri eni bolnici je med embolizacijo prišlo do ishemije v področju bazalnih ganglijev in posledično do hemiplegije, sicer drugih zapletov ob embolizaciji ni bilo.

Ob odkritju tumorja so bili bolniki v povprečju stari 58 (39–78) let. Glede na razširjeno klasifikacijo po Fischu (glej tabelo 1) so imeli 3 bolniki ob odkritju tumor A1, 5 bolnikov A2, 10 bolnikov B1, 3 bolniki B2, 3 bolniki C in 4 bolniki D. Pri enem bolniku ni točne informacije o velikosti tumorja – zapisano je le, da je v področju piramide in jugularnega foramina 3 cm velik tumor. Bolnik je bil nato obravnavan v Zagrebu in zdravljen z γ -nožem.

Glede na izvide laboratorijskih preiskav noben tumor ni bil sekretorno aktiven. V zadnjih letih je nekaj bolnikov opravilo genetsko testiranje. Zaenkrat še pri nikomer od njih ni bila zaznana genetska mutacija.

Klinična slika

Najpogostejša simptoma sta bila poslabšanje sluha in tinitus, večinoma pulzirajoč. Slabši sluh je navajalo 90 % bolnikov, prisotnost tinitusa pa je zabeležena pri 66 % bolnikov. Težave z vrtoglavico je imelo 63 % bolnikov, bolečino v ušesu ali okoli njega je imelo 17 % bolnikov. Pet bolnikov (17 %) je imelo parezo enega ali več spodnjih možganskih živcev (IX.–XII.). Pri eni bolnici je prišlo do pareze po operaciji, pri ostalih je bila prisotna pred zdravljenjem. Pareza obraznega živca je bila prisotna pri treh bolnikih; pri eni bolnici po operaciji, pri enem bolniku pred zdravljenjem in pri enem le prehodna pareza (po biopsiji tumorja in RT). Vsi bolniki, pri katerih je bila prisotna pareza možganskih živcev, so imeli tumor stopnje C ali D.

Obravnava in zdravljenje

Ena bolnica (s tumorjem stopnje C) je še v diagnostičnem postopku, ostalih 28 je bilo že obravnavanih. Tabela 4 prikazuje število

Tabela 4. Obravnava PGL glede na stopnjo tumorja po razširjeni klasifikaciji po Fischu (15). RT – radioterapija.

Tumor glede na Fisch klasifikacijo	Število pacientov	Število pacientov glede na primarno obravnavo/zdravljenje		
		kirurgija	RT	spremljanje
A1	3	3		
A2	5	4		1 ^b
B1	10	9 ^a		1 ^b
B2	3	2		1 ^b
C	2			2
D	4	1	1	2

^a pri eni pacientki je zaradi rasti ostanka tumorja kasneje sledila RT

^b spremljanje zaradi zavrnitve operacije, kasneje je zaradi rasti tumorja sledila RT

bolnikov s posamezno stopnjo tumorjev po klasifikaciji po Fischu ob odkritju in njihovo obravnavo. Do skupnega števila bolnikov (29) v tabeli 4 manjkata bolnica, ki je še v diagnostičnem postopku, in bolnik, pri katerem iz razpoložljive dokumentacije stopnje tumorja ni možno razbrati.

Kirurška terapija

21 obravnavanih bolnikov je imelo pred začetkom zdravljenja tumor stopnje A ali B. Vsem bolnikom z A in B tumorji je bilo ponujeno oz. svetovano operativno zdravljenje. Tri bolnice so operativno zdravljenje zavrnile. Skupno je bilo tako operativno zdravljenih 19 (18 s stopnjo A ali B in ena bolnica s stopnjo D) od 28 obravnavanih bolnikov (68%). Pristop do tumorjev z oceno A in B je bil preko sluhovoda ali kombinirano še preko mastoida z atikoantromastoidektomijo z ohranjeno steno sluhovoda in po potrebi posteriorno timpanotomijo. Pri treh bolnikih je bilo treba zaradi boljše preglednosti odstraniti tudi sluhovodno steno (pri dveh ob operaciji ponovitve tumorja). Bolnica s tumorjem stopnje D je bila operirana v Italiji preko pristopa do infratemporalne kotanje po tipu A. Po operaciji je prišlo do pareze obraznega živca in pareze IX., X. in XII. možganskega živca. Pooperativno je bila prisotna tudi likvoreja, ki se je umirila po konzervativni terapiji.

Do ponovitve (čas spremljanja 5 let) ni prišlo. Pri bolnikih, operiranih na naši kliniki (18), zapletov takoj po operaciji ni bilo. Pri dveh bolnicah je kasneje prišlo do perforacije bobniča. Pri obeh je bila kasneje uspešno napravljena timpanoplastika. Popolna odstranitev tumorja je bila dosežena pri 18 od 19 bolnikov (95%). Le pri eni bolnici tumor ni bil v celoti odstranjen zaradi defekta stene kavuma, kamor je vraščal tumor. Štiri leta kasneje je bila zaradi rasti tumorja (do stopnje D) obsevana. Pri treh bolnikih je prišlo do ponovitve, in sicer v 2 letih, 5 letih in 20 letih. V vseh treh primerih je tumor ob ponovitvi zrasel do enake velikosti, kot je bil velik že ob primarni operaciji (B1 ali B2). Povprečen čas spremljanja bolnikov je bil 9 let in 10 mesecev (povprečje (angl. mean, M) = 8 let; razpon (Ra) 1–27 let).

Radioterapija

Skupno je bilo obsevanih 6 od 28 bolnikov (21 %). Pri dveh bolnikih (enim s stopnjo D in enim s 3 cm velikim tumorjem) je bilo obsevanje izbrano kot primarna terapija (en zdravljen v Zagrebu). Kot že omenjeno zgoraj, so bile tri bolnice, ki so zavrnile operacijo, naknadno obsevane zaradi rasti tumorja. Dve od teh bolnic (ena z A2 in ena z B1) sta bili obsevani čez 7 in 13 let, zaradi povečanja do stopnje C. Pri tretji bolnici

z B2 tumorjem pa je prišlo do hemiplegije ob predoperativni embolizaciji, zato kasneje ni želela operacije. Ob spremljanju je bila opažena počasna rast, zato je bila po 13 letih (še vedno B2) obsevana. Poleg omejenih je bila 4 leta po operaciji obsevana še gospa, pri kateri je bila napravljena nepopolna odstranitev PGL. Bolnik, ki je bil zdravljen v Zagrebu z γ -nožem, je prejel dozo 18 Gy, ostali bolniki so bili obsevani z dozo 50 Gy v dnevnih frakcijah po 2 Gy. Nadaljnjih informacij o bolniku, ki je opravil obsevanje v Zagrebu, nimamo, ostali bolniki so redno spremljani s slikovno diagnostiko in kliničnimi pregledi. Pri vseh je prišlo do ustavitve rasti tumorja ali celo do zmanjšanja tumorja. Pri eni bolnici je po biopsiji tumorja in RT prišlo do prehodne minimalne pareze obraznega živca (iz zapisov ni točno razvidno, kaj je bil vzrok). Pri dveh bolnicah je prišlo do kratkotrajnega izcedka iz sluhovoda, sicer zapletov po obsevanju ni bilo.

Spremljanje

Pri štirih bolnikih aktivno zdravljenje ni bilo indicirano oz. se zanj niso odločili. Bolnika (ob odkritju starega 54 let) s tumorjem stopnje C, ki se za zdravljenje ni odločil, spremljamo 26 let. 15 let je tumor počasi rasel, sedaj je 11 let enake velikosti. Bolnik ima slabši sluh ter občasno mravljinice in bolečino okoli prizadete strani. Na začetku je imel vrtoglavico, nima pa pareze možganskih živcev. Pri bolnici (ob odkritju stari 74 let) s tumorjem stopnje D, ki je imela slabši sluh, pulzirajoč tinitus, vrtoglavico in bolečine ter je brez parez možganskih živcev, smo opravili terapevtsko embolizacijo, ki je nekoliko zmanjšala tumor in ustavila rast. Po dveh letih je ni bilo več na kontrolo. Bolnica (ob odkritju stara 83 let) s tumorjem stopnje D, ki je bil ocenjen kot neoperabilen in je bila spremljana pri nevrokirurških, je imela najprej slabši sluh in pulzirajoč tinitus, 3 leta kasneje še vrtoglavico, 6 let kasneje pa parezo X. in XII.

možganskega živca, nato ni več podatkov o nadaljnjem spremljanju. Pri bolnici (ob odkritju stari 70 let) s tumorjem stopnje C, slabšim sluhom, pulzirajočim tinitusom, bolečino in parezo VII., IX., XI. in XII. možganskega živca, je tumor v 1 letu rasel za 2–3 mm, svetovana je bila embolizacija, nato ni prišla na kontrolo. Štiri leta kasneje je bila pregledana še pri nevrokirurgu, ki je tumor ocenil kot neoperabilen.

Razprava

Pri naši skupini bolnikov so bili povprečna starost ob odkritju tumorja, razmerje med moškimi in ženskami (1:4) ter najpogostejši simptomi podobni kot v objavljeni literaturi (37, 47–49). Kot je že bilo opisano zgoraj, je metoda izbora zdravljenja timpaničnih PGL kirurška odstranitev, kar se sklada tudi z našo obravnavo. Raziskave kažejo, da je popolna odstranitev možna v približno 94–100%. V kolikor se tumor nahaja na področjih, kjer bi z odstranjevanjem pacientu povzročili večjo škodo (obrazni živce, polž, karotidne arterije), je bolj smiselno pustiti delček tumorja na mestu in pacienta spremljati (37, 47, 48, 50). V našem pregledu obravnavanih pacientov je bila popolna odstranitev možna pri 18 od 19 bolnikov (95%). Pri eni bolnici tumor ni bil v celoti odstranjen zaradi vraščanja tumorja v steno polža. Do ponovitve tumorja po operaciji pa je prišlo pri treh bolnikih (16%) in sicer po 2, 5 in 20 letih. Odstotek ponovitve PGL v literaturi variira od 0–15% za timpanične PGL (17% za stopnjo po Fischu C in D) (37, 40, 48, 51). Pred kratkim je bila objavljena raziskava, ki je vključevala 173 bolnikov s 189 PGL glave in vratu. Stopnja ponovitve 10 let po terapiji (kirurški ali obsevanju) je bila 28,2% za jugularne PGL, 12,4% za karotidne PGL, 10,5% za vagalne PGL in 9,7% za timpanične PGL (44). Višji odstotek ponovitev v našem primeru je verjetno posledica manjšega števila primerov in daljšega spremljanja v primerjavi z drugimi raziskavami (37, 48, 49).

ZAKLJUČEK

PGL glave in vratu so redki tumorji, ki se pojavljajo najpogosteje v področju razcepišča skupne karotne arterije, vagusnem živcu, ali pa v srednjem ušesu oz. v področju jugularnega bulbosa. Kljub temu da so večinoma sekretorno neaktivni, je v sklopu diagnostike treba določiti raven kateholaminov in njihovih metabolitov v plazmi ali urinu, izločenem v enem dnevu. Poleg slikanja primarne lezije z MRI (ali še CT v primeru tumorja senčnične kosti) je za izključevanje ostalih tumorjev treba napraviti še slikovno diagnostiko od vratu do medenice (najbolj idealno MRI). Za zdaj je znano, da naj bi bilo vsaj 40 % PGL pove-

zanih z genetsko mutacijo. Glede na to, da se pri določenih mutacijah (npr. SDH) tumorji obnašajo bolj agresivno oz. se lahko pojavijo še drugi tumorji, je pri bolnikih s PGL pomembno tudi genetsko testiranje. Glede na lokacijo tumorja, velikost tumorja, prizadetost ostalih struktur in splošno stanje bolnika se lahko odločimo za spremljanje tumorja, operativno zdravljenje, obsevanje ali v primeru malignih tumorjev za KT, imunoterapijo ali peptidno terapijo. Zaradi možne ponovitve ali rasti tumorja je pomembno tudi spremljanje bolnika po terapiji vsaj enkrat letno, predvsem v primeru jugularnega PGL.

LITERATURA

1. Mete O, Asa SL, Gill AJ, et al. Overview of the 2022 WHO classification of paragangliomas and pheochromocytomas. *Endocr Pathol.* 2022; 33 (1): 90–114.
2. Leung AA, Hyrcza MD, Pasięka JL, et al. Incidence of pheochromocytoma and paraganglioma varies according to altitude: Meta-regression analysis. *Eur J Endocrinol.* 2021; 184 (5): L21–23.
3. Chen H, Sippel RS, Pacak K. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: Pheochromocytoma, paraganglioma & medullary thyroid cancer. *Pancreas.* 2010; 39 (6): 775–83.
4. Lloyd S, Obholzer R, Tysome J. British skull base society clinical consensus document on management of head and neck paragangliomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020; 163 (3): 400–9.
5. Mcneil AR, Burke MP, Blok BH, et al. Pheochromocytomas discovered during coronial autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z J Med.* 2000; 30 (6): 648–52.
6. Kiernan CM, Solórzano CC. Pheochromocytoma and paraganglioma. diagnosis, genetics, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016; 25 (1): 119–38.
7. Nötting S, Ullrich M, Pietzsch J, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel).* 2019; 811 (10): 1505.
8. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, et al. Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: A position statement and consensus of the Working Group on endocrine hypertension of the European society of hypertension HHS public access. *J Hypertens.* 2020; 38 (8): 1443–56.
9. Richter S, Qiu B, Ghering M, et al. Head/neck paragangliomas: Focus on tumor location, mutational status and plasma methoxytyramine. *Endocr Relat Cancer.* 2022; 29 (4): 213–24.
10. Yu B-H, Sheng W-Q, Wang J. Primary paraganglioma of thyroid gland: A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of three cases with a review of the literature. *Head Neck Pathol.* 2013; 7: 373–80.
11. Myssiorek D, Halaas Y, Silver C. Laryngeal and sinonasal paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001; 34 (5): 971–82.
12. Huang N, Rayess HM, Svider PF, et al. Orbital paraganglioma: A systematic review. *J Neurol Surg B.* 2018; 79: 407–12.
13. Kamada M, Shimamoto A, Mori M, et al. Tracheal paraganglioma: A case report and review of the pertinent literature. *Intern Med.* 2021; 60: 2275–83.
14. Singh S, Madan R, Singh Kumar M, et al. Head and neck paragangliomas: An overview of 54 cases operated at a tertiary care center. *South Asian J Cancers.* 2019; 8: 237–40.
15. Mariani-Costantini Editor R. Paraganglioma: A multidisciplinary approach. Brisbane: Codon Publications; 2019.
16. Cass ND, Schopper MA, Lubin JA, et al. The changing paradigm of head and neck paragangliomas: What every otolaryngologist needs to know. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020; 129 (11): 1135–43.
17. Nery B, António Fernandes Costa R, Quaggio E, et al. Jugular Foramen Paragangliomas. *Brain Spinal Tumors – Primary and Secondary.* London: IntechOpen; 2019.
18. Cleere EF, Martin-Grace J, Gendre A, et al. Contemporary management of paragangliomas of the head and neck. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021; 7 (1): 93–107.
19. Urquhart AC, Johnson JT, Myers EN, et al. Glomus vagale: Paraganglioma of the vagus nerve. *Laryngoscope.* 1994; 104: 440–5.
20. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, et al. Vagal paraganglioma: The Jefferson experience. *Otolaryngol Neck Surg.* 2000; 122 (4): 482–7.
21. Jansen TTG, Timmers HJLM, Marres HAM, Kunst HPM. Feasibility of a wait-and-scan period as initial management strategy for head and neck paraganglioma. *Head Neck.* 2017; 39 (10): 2088–94.
22. Eisenhofer G, Lenders JWM, Siegert G, et al. Plasma methoxytyramine: A novel biomarker of metastatic pheochromocytoma and paraganglioma in relation to established risk factors of tumor size, location and SDHB mutation status. *Eur J Cancer.* 2012; 48 (11): 1739–49.
23. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true-from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88 (6): 2656–66.
24. Patel D, Phay JE, F Yen TW, et al. Update on pheochromocytoma and paraganglioma from the sso endocrine/head and neck disease-site work group. part 1 of 2: Advances in pathogenesis and diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma HHS public access author manuscript. *Ann Surg Oncol.* 2020; 27 (5): 1329–37.
25. Thelen J, Bhatt AA. Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. *Insights Imaging.* 2019; 10: 29

26. Abu-Ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, et al. Impact of preoperative embolization on the outcomes of carotid body tumor surgery: A meta-analysis and review of the literature. *Head Neck*. 2016; 38 (Suppl 1) : E2386–94.
27. van Nederveen FH, Gaal J, Favier J, et al. An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: A retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10 (8): 764–71.
28. Papathomas TG, Oudijk L, Persu A, et al. SDHB^{sol}/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: A multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: A multinational study of the european network for the study of adrenal tumors. *Mod Pathol*. 2015; 28: 807–21.
29. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, et al. Carotid body tumor (chemodectoma). clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg*. 1971; 122 (6): 732–9.
30. Nettekville JL, Jackson CG, Miller FR, et al. Vagal paraganglioma a review of 46 patients treated during a 20-year period. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998; 124 (10): 1133–40.
31. Manolidis S, Shohet JA, Jackson CG, et al. Malignant glomus tumors. *Laryngoscope*. 1999; 109 (1): 30–4.
32. Suárez C, Rodrigo JP, Bödeker CC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck*. 2013; 35 (8): 1195–204.
33. Druck NS, Spector GJ, Ciralsky RH, et al. Malignant glomus vagale: Report of a case and review of the literature. *Arch Otolaryngol*. 1976; 102 (10): 534–6.
34. Offergeld C, Christoph Brase I, Svetlana Yaremchuk I, et al. Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67; (Suppl 1): 19–28.
35. Korevaar TIM, Grossman AB. Pheochromocytomas and paragangliomas: Assessment of malignant potential. *Endocrine*. 2011; 40 (3): 354–65.
36. Turkova H, Prodanov T, Maly M, et al. Characteristics and outcomes of metastatic sdhb and sporadic pheochromocytoma/paraganglioma: An national institutes of health study. *Endocr Pract*. 2016; 22(3): 302–14.
37. Sanna M, Fois P, Pasanisi E, et al. Middle ear and mastoid glomus tumors (glomus tympanicum): An algorithm for the surgical management. *Auris Nasus Larynx*. 2010; 37 (6): 661–8.
38. Prasad SC, Mimoune HA, Khardaly M, et al. Strategies and long-term outcomes in the surgical management of tympanojugular paragangliomas. *Head Neck*. 2016; 38 (6): 871–85.
39. Rebol J, Lanišnik B, Ravnik J, et al. Zdravljenje jugularnih paragangliomov v UKC Maribor. *Zdr Vestn*. 2017; 86 (9–10): 381–9.
40. Nicoli TK, Sinkkonen ST, Anttila T, et al. Jugulotympanic paragangliomas in southern Finland: A 40-year experience suggests individualized surgical management. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274 (1): 389–97.
41. Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG, et al. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: A 35-year experience. *Head Neck*. 2008; 30 (11): 1431–8.
42. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, et al. A Systematic review and meta-analysis of the presentation and surgical management of patients with carotid body tumours. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2019; 57 (4): 477–86.
43. Sen I, Stephen E, Malepathi K, et al. Neurological complications in carotid body tumors: A 6-year single-center experience. *J Vasc Surg*. 2013; 57 (Suppl. 2): 645–85.
44. Contrera KJ, Yong V, Reddy CA, et al. Recurrence and progression of head and neck paragangliomas after treatment. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020; 162 (4): 504–11.
45. Glenner GG, Grimley PM, Tumors of the Extra-Adrenal Paraganglion System (Including Chemoreceptors). Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1974.
46. Myssiorek D. Head and neck paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am*. 2001; 34(5): 829–36.
47. Forest JA, Jackson CG, McGrew BM. Long-term control of surgically treated glomus tympanicum tumors. *Otol Neurotol*. 2001; 22 (2): 232–6.
48. Carlson ML, Sweeney AD, Pelosi S, Wanna GB, Glasscock ME 3rd, Haynes DS. Glomus tympanicum: A review of 115 cases over 4 decades. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 152 (1): 136–42.
49. McLean T, Rudd J, Kerr SJ, et al. Tympanic paragangliomas: A large case series and single institutional experience. *Aust J Otolaryngol*. 2021; 4: 1–8.
50. Sweeney AD, Carlson ML, Wanna GB, et al. Glomus tympanicum tumors. *Otolaryngol Clin North Am*. 2015; 48 (2): 293–304.
51. Yildiz E, Dahm V, Gstoettner W, et al. Long-term outcome and comparison of treatment modalities of temporal bone paragangliomas. *Cancers (Basel)*. 2021; 13 (20): 1–12.