

Paragangliom kot zasevek: primer bolnika s paragangliomom in rakom na modih

B. Perič, Ž. P. Marinšek, B. Škrbinc, M. Marolt Mušič, I. Žagar, M. Hočevar

UVOD

Na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OI) pogosto obravnavamo bolnike s tumorji vratu. Naše odločitve o nadaljnjem ukrepanju ali zdravljenju običajno temeljijo na rezultatu tankoigelne biopsije in citološke opredelitve spremembe ter opravljeni UZ-preiskavi. Zaradi številnih drugih možnosti ob tem le redko pomislimo na paragangliom (PG) karotidnega tesca.

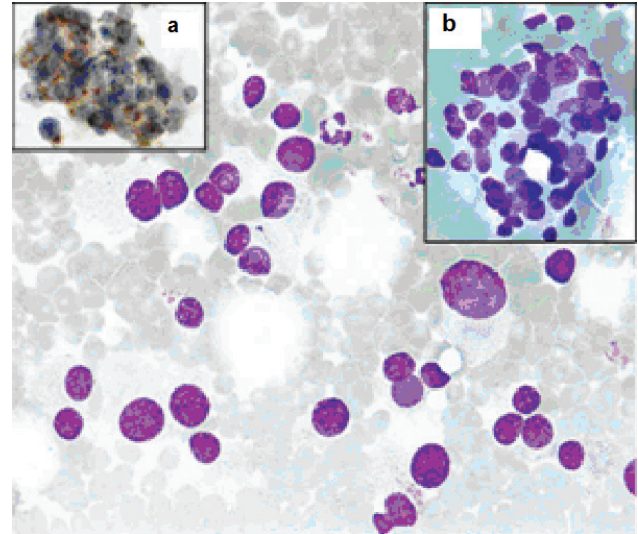
Opisujemo primer bolnika z rakom na modih, kjer smo na podlagi opravljene diagnostike napačno sklepali o naravi bolezni in potrebnem zdravljenju.

Primer bolnika

V eno izmed ambulant inštituta je bil napoten 36-letni bolnik, ki je nekaj dni pred tem zatipal tumor desno na vratu. Leto dni pred tem je odkril in pričel z zdravljenjem raka na modih. Po opravljeni radikalni levi orhidektomiji je bil tumor opredeljen kot T2N0M0 kombiniran germinalni tumor, sestavljen iz 80 odstotkov seminoma, 15 odstotkov embrionalnega karcinoma in 5 odstotkov nezrelega teratoma. Ker je šlo za stadij I bolezni, je bilo bolniku predlagano le redno sledenje. Nekaj dni pred enim izmed rednih obiskov naše ustanove je na vratu desno zatipal tumor, ki na otip ni bil boleč. Ob tem bolnik ni opažal drugih sprememb počutja. Že opravljeni UZ trebuha in mod, pa RTG pljuč in laboratorijske preiskave, ki so vključevale tudi tumorska označevalca beta hCG in α -fetoprotein, so bili povsem brez posebnosti. Med pregledom je bilo pri bolniku na desni strani vratu moč zatipati tumor v velikosti 2 x 1,5 cm, tik pod medialnim robom mišice sternokleidomastoid. Bolnika smo napotili na tankoigelno biopsijo spremembe. Citolog je opisal pičel celični vzorec, ki so ga sestavljala predvsem gola jedra na hemoragičnem ozadju, redke celice so imele ohranjeno citoplazmo. Vidni sta bili le dve skupini celic z organoidno strukturo in en sam fragment strome. Večina celic je bila drobnih, z okroglimi jedri, vendar so posamezne večje celice med njimi pustile vtis anizonukleoze, zaradi le v posameznih celicah prisotne citoplazme pa so te delovale plazmacitoidno. Vzorec je bil opredeljen kot metastaza v bezgavki vratu. Zaradi odsotnosti običajnih značilnosti seminoma ali embrionalnega karcinoma je bila sprememba opredeljena kot zasevek teratomske komponente germinalnega tumorja ali novega primarnega tumorja. Pozitivna imunohistokemična reakcija na sinaptofizin A, prikazana na sliki 1, je bila žal namenjena le boljšemu razumevanju citološkega preparata. Opravljena je bila po tem, ko je bila dokončna diagnoza že znana.

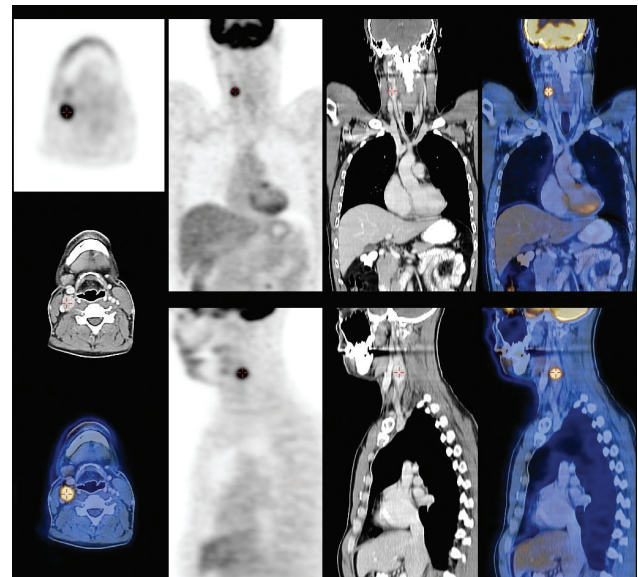
Zaradi suma na novi primarni tumor smo bolnika napotili k otorinolaringologu, ki ni odkril morebitnega izvora bolezni. Opravljen je bil UZ vratu, ki je pokazal zasevek v bezgavki III, nivoja vratu. Bezgavka je ležala v neposrednem stiku

Slika 1. Citološki razmaz bolnikovega vzorca tankoigelne biopsije



z razcepiščem karotidne arterije. Poleg te so bile vidne posamezne povečane submandibularne bezgavke, kjer ni bilo moč z zanesljivostjo trditi, da vsebujejo zasevke. Bolnika smo napotili tudi na PET-CT, na katerem so opisali 2,1 x 1,7 cm veliko patološko bezgavko III. vratnega nivoja desno, prikazano na sliki 2, in nekoliko zvišano kopičenje v bezgavkah v velikosti 1,2 in 1,1 cm levo paraortalno.

Slika 2. Na PET-CT prikazana patološka bezgavka III. vratnega nivoja desno



Bolnikov primer je bil obravnavan na urološkem konziliju, kjer je bilo po preučitvi izvidov vseh preiskav sklenjeno, da je tumor vratu bezgavka z zasevkom, bolniku pa je bila predlagana funkcionalna disekcija II. do IV. nivoja vratnih bezgavk. Nekaj tednov po odkritju tumorja je bil bolnik operiran. Med posegom je postalo očitno, da se tumor nahaja na razcepišču karotidne arterije in je v tesnem stiku s steno arterije karotis, tako interne kot eksterne. Ob tem smo pomislili, da gre za PG, zato smo tumor postopoma in previdno odlučili s stene obeh arterij. Opravili smo predvideno vratno disekcijo bezgavk II. do IV. nivoja, z ohranitvijo XI. možganskega živca, sternokleidomastoidne mišice, vene jugularis - interne in supraklavikularnih živcev. Histološki izvid po posegu je pokazal, da je tumor PG karotidnega telesca, poleg katerega je bilo odstranjenih 54 bezgavk, brez zasevkov. Bolnik je po odpustu nadaljeval z rednimi obiski pri onkologu.

RAZPRAVLJANJE

PG so tumorji, ki izvirajo, kot nakazuje njihovo poimenovanje, iz paraganglijev. Ti so močno prekrvljena telesca, sestavljena iz celic neuroendokrinega izvora, ki se nahajajo v perinevriju živcev ali v adventiciji večjih žil, vse od možganske baze do medeničnega dna¹⁻³. Paragangliji glave in vratu so del parasimpatičnega živčevja, tisti v prsni in trebušni votlini pa so del simpatičnega živčevja in izločajo kateholamine⁴. Vključeni so v tako imenovani »beg ali boj« odziv telesa, poleg tega pa delujejo tudi kot kemoreceptorji in so kot takšni ključnega pomena pri zagotavljanju homeostaze telesa⁵.

Tumorji, ki vzniknejo iz paraganglijev, so počasi rastoče spremembe, ki pa sčasoma začnejo povzročati težave zaradi pritiska na sosednje strukture⁴. Ti tumorji so večinoma benigni, maligni so opisani v manj kot 10 odstotkih primerov¹. Feokromocitom je PG, ki se razvije v sredici nadledvične žleze⁵.

PG glave in vratu predstavljajo le 0,06 odstotka vseh tumorjev glave in vratu ter 0,01 odstotka vseh odkritih tumorjev^{1,4}. Odkrijemo jih lahko naključno ali pa se pojavljajo v sklopu družinskih sindromov, najpogosteje v sklopu multiple endokrine neoplazije tip 2 (MEN 2), bolezni von Hippel-Lindau ali neurofibromatoze tip 1. Zanimivo je, da pri 30 odstotkih navidezno naključno odkritih PG glave in vratu lahko določimo zarodne mutacije genov mitohondrijskega II. kompleksa. Opisane mutacije genov SDHB, SDHC in SDHD naj bi tako bile odgovorne za enega izmed štirih do danes opisanih, a redkih »paragangliom sindromov«, ki se med seboj le malo razlikujejo⁶.

Včasih zavajajoče poimenovanje PG glave in vratu povzroča nemalo težav pri brskanju po literaturi. Trenutno zato velja, da PG poimenujemo anatomsko, glede na mesto odkritja, torej PG karotidnega telesca, jugulotimpanični PG itd. Mesto nastanka se nekoliko razlikuje med spoloma, saj pri moških prevladujejo PG karotidnega telesca, pri ženskah pa PG vagusa⁴.

PG karotidnega telesca so torej počasi rastoči, neboleči tumorji vratu. Klinično so opisani kot čvrsti elastični tumorji ob spodnjem robu sternokleidomastoida, ki so prirasli na karotidno arterijo in zato lažje pomični tako v horizontalni kot v vertikalni smeri (Fontainov znak). Pri nekaterih tumorjih je moč tipati pulzacije ali slišati šum vzdolž karotidne arterije.

Redko lahko PG povzroči nevrološke izpade zaradi pritiska na bližnje možganske živce (VII, IX, X, XI ali XII). Najpogosteje je prizadet vagus³. Če pri bolniku odkrijemo tipen tumor lateralno na vratu, je potrebno ob limfadenopatiji pomisliti še na brahialne ciste, tumorje žlez slinavk, schwanom ali anevrizmo karotidne arterije^{6,7}.

Zasevke v bezgavkah vratu običajno potrdimo s tankoigelnio biopsijo in citološko analizo vzorca. V primeru PG ta ni potrebna, saj diagnozo običajno postavimo s pomočjo slikovne diagnostike. Punkcija je lahko celo ogrožajoča, saj lahko sproži krvavitev. V primerih, ko klinična slika in slikovna diagnostika ne ponujata rešitve, pa je seveda tudi tankoigelnio biopsija upravičena. Novo težavo ob tem predstavlja pravilna interpretacija rezultatov⁷. Zaradi neuroendokrinega izvora celic PG je vzorec namreč lahko morfološko zelo raznolik in ga je zato lahko zamenjati za zasevek⁸. V našem primeru bi opisane celice z malo ali nič citoplazme, ki so bile mestoma urejene v gnezda, sicer lahko vzbudile sum, da gre za glavne celice PG, urejene v t. i. Zellballen, ki so opisane v primeru PG karotidnega telesca, a je na odločitev vplivala bolnikova anamneza raka mod⁷. Znano je namreč, da lahko teratomaska komponenta teh tumorjev vsebuje spremembe, značilne za neuroendokrine tumorje. Zato je bila postavljena diagnoza zasevka teratoma ali novega primarnega tumorja neznanega izvora.

Bolnika smo napatili na PET-CT, kjer so opisali dve sumljivi spremembi. Tumor v velikosti 2 cm v III. vratnem nivoju s SUV (standardized uptake values) in tumor v velikosti 1 cm ob spodnjem polu leve ledvice s SUV 5,7. Opravljen CT je potrdil prisotnost tumorja vratu, pri čemer ni bila opisana izrazita prekrvavljenost ali odnavanje karotidne arterije, in pokazal še dve povečani bezgavki retroperitonealno, kar je še dodatno potrdilo sum, da gre za zasevke.

Večina literature, namenjene PG, priporoča CT preiskavo ali MRI v času postavljanja pravilne diagnoze predvsem zato, ker lahko tako odkrijemo natančno velikost tumorja in njegov odnos do sosednjih struktur¹⁻³. S pomočjo CT običajno odkrijemo tudi izrazito prekrvavljenost tumorja, kar skupaj z značilno lego in odnosom do razcepišča karotidne arterije omogoča pravo diagnozo. MRI omogoča seveda natančnejšo postavitev diagnoze zaradi boljše ločljivosti mehkih tkiv. Na T1 MRI slikah tumor kaže nizko intenziteto signala, na T2 pa visoko, poleg tega pa lahko znotraj samega tumorja vidimo področja visoke in nizke zrednosti signala, t. i. salt and pepper izgled, ki kaže na različen pretok krvi skozi področja tumorja. Ravno pretok skozi tumor, tipična lega in vtiskanje oziroma odnavanje stene žil so značilnosti, ki izključijo številne druge diagnoze³.

PET-CT je tako običajno nepotrebna preiskava ob sumu na PG karotidnega telesca. Primerna je seveda za sledenje bolnikov s seminomom mod, saj opisujejo 100-odstotno specifičnost, 80-odstotno senzitivnost, 100-odstotno pozitivno napovedno vrednost in 96-odstotno negativno napovedno vrednost preiskave pri bolnikih s to boleznijo. V primeru PG pa je preiskava lahko zavajajoča, saj prikaže tako številne vnetne spremembe kot različne novotvorbe^{9,10}. Ker smo bili v primeru našega bolnika prepričani, da gre za zasevek raka na modih ali drugega primarnega tumorja neznanega izvora, smo opravili funkcionalno vratno disekcijo. Ta je primeren operativni poseg za bolnike z zasevki v bezgavkah vratu, a povsem nepotrebna v primeru PG¹¹. Priporočeni

načini zdravljenja PG so resekcija tumorja, radioterapija, stereotaktična radioterapija, embolizacija ali kombinacija naštetega¹⁻³. Odločitev glede resekcije je prepuščena kirurgu, pomembno pa je: velikost tumorja, mesto, kjer se nahaja, in odnos do sosednjih struktur ter morebitna multicentričnost. Pri opisu težavnosti resekcije si lahko pomagamo s Shamblinovo klasifikacijo resekcij PG. Tumorji, ki se nahajajo med arterijo karotis, interno in eksterno, in so lahko dostopni ter odstranljivi, so opredeljeni kot tumor tip I. Tumorji tipa II so v zelo tesnem stiku ali zaobjemajo steno žil, tumorji tipa III pa so tisti, ki vraščajo v steno žil in je zato poskus njihove odstranitve zelo tvegan¹².

Kljub vsemu se kirurška odstranitev PG ob sprejemljivem tveganju za zaplete svetuje vedno, ko gre za PG tipa I in II^{1, 13}. Pričakovati je namreč, da bo kljub počasni rasti PG s časom pričel povzročati težave, poleg tega pa je opisano, da je 5 do 7 odstotkov PG karotidnega telesca v času odkritja tumorja malignih. Kdaj pride do maligne alteracije tumorja in kako se ta kaže navzven, ne vemo.

Najpomembnejši zaplet resekcije PG je poškodba vagusa, do katere najpogosteje pride pri poskusu odstranitve tumorjev tipa III. Med samim posegom lahko pride tudi do pomembne izgube krvi, saj je tumor dobro prekrvljen in v tesnem stiku s steno žil. V literaturi je opisan tudi odstotek cerebrovaskularnih zapletov kot posledica poškodbe žil, ta je pod 5 odstotki, ter približno 20 odstotkov trajnih okvar enega izmed možganskih živec³. V primeru, da kirurška odstranitev tumorja predstavlja preveliko tveganje za bolnika, je ustrezna metoda zdravljenja radioterapija. Kljub temu, da običajno ni moč doseči popolne regresije tumorja, lahko z radioterapijo preprečimo nadaljnjo rast spremembe. Ob tem ni nujno, da morebitna že prisotna nevrološka simptomatika izzveni v celoti¹³. Avtorji poročajo o doseženi 96-odstotni dolgotrajni remisiji s pomočjo radioterapije¹⁴.

PG karotidnega telesca našega bolnika je bil po Shamblinovi klasifikaciji ocenjen kot tumor tipa II in v celoti odstranjen. Ob tem ni prišlo do pomembne izgube krvi, prav tako pa po posegu bolnik ni navajal težav, ob katerih bi posumili na poškodbo vagusa. Zdravljenje raka na modih smo nadaljevali z rednim sledenjem bezgavk retroperitonealno in z operativno odstranitvijo šest mesecev kasneje.

Opisan je primer pretiranega operativnega zdravljenja bolnika s PG in predhodno zdravljenim rakom na modih. Kljub temu, da so PG redki tumorji, moramo v primeru, da bogosto obravnavamo bolnike s tumorji vratu, včasih pomisliti tudi na te.

Literatura

1. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer* 2005; 4(1): 55–59.
2. Mendenhall WM, Amdur RJ, Vaysberg M, Mendenhall CM, Werning JW. Head and neck paragangliomas. *Head Neck* 2010.
3. Van den BR. Imaging and management of head and neck paragangliomas. *Eur Radiol* 2005;15(7): 1310–1318.
4. Martin TP. What we call them: the nomenclature of head and neck paragangliomas. *Clin Otolaryngol* 2006; 31(3): 185–186.
5. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet* 2002; 39(9): 617–622.
6. Boedeker CC, Neumann HP, Offergeld C et al. Clinical features of paraganglioma syndromes. *Skull Base* 2009; 19(1): 17–25.
7. Zaharopoulos P. Diagnostic challenges in the fine-needle aspiration diagnosis of carotid body paragangliomas: report of two cases. *Diagn Cytopathol* 2000; 23(3): 202–207.
8. Chiu GA, Edwards AI, Akhtar S, Hill JC, Hanson IM. Carotid body paraganglioma manifesting as a malignant solitary mass on imaging: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 109 (4): e54–e58.
9. Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley TA. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam Cancer* 2005; 4(1): 61–68.
10. Rioja J, Rodriguez-Fraile M, Lima-Favaretto R et al. Role of positron emission tomography in urological oncology. *BJU Int* 2010; 106(11): 1578–1593.
11. van Vledder MG, van der Hage JA, Kirkels WJ, Oosterhuis JW, Verhoef C, de Wilt JH. Cervical lymph node dissection for metastatic testicular cancer. *Ann Surg Oncol* 2010; 17(6): 1682–1687.
12. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG, Jr. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg* 1971;122(6): 732–739.
13. Knight TT, Jr., Gonzalez JA, Rary JM, Rush DS. Current concepts for the surgical management of carotid body tumor. *Am J Surg* 2006; 191(1): 104–110.
14. Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: a 35-year experience. *Head Neck* 2008; 30(11): 1431–1438.