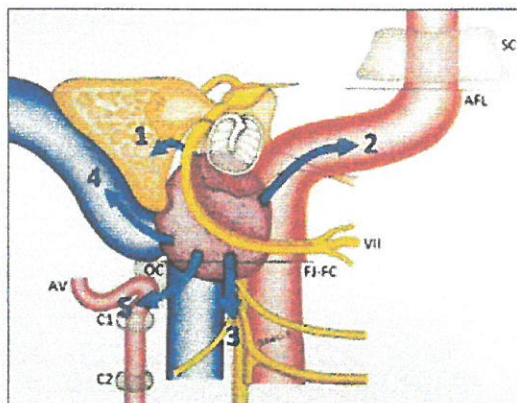
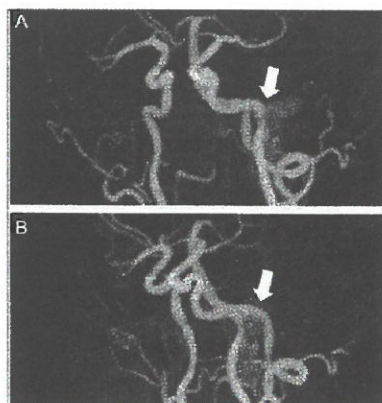




OTORHINOLARYNGOLOGIA HUNGARICA

FÜL-ORR-GÉGEGYÓGYÁSZAT

OFFICIAL JOURNAL OF
THE HUNGARIAN SOCIETY OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY, HEAD & NECK SURGERY
FOUNDED IN 1893



IN THIS ISSUE

OTOLOGY&AUDIOLOGY

COMPARISON OF HEARING RESULTS FOLLOWING THE USE OF NITIBOND VERSUS NITINOL PROSTHESES IN STAPES SURGERY: A RETROSPECTIVE CONTROLLED STUDY REPORTING SHORT-TERM POSTOPERATIVE RESULTS

Péter Révész dr., Nelli Nepp dr., Kinga Harmat dr., Imre Gerlinger dr.

GUIDELINES TO THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEAD- AND NECK PARAGANGLIOMAS

Imre Gerlinger dr., Krisztián Molnár dr., Tamás Járai dr., Barbara T. Bölcsföldi, Kinga Harmat dr., Nelli Nepp dr., Ivett Hegedüs dr., László Lujber, Gábor Menyhei dr.

QUIZ

GLOMUS TYMPANICUM TUMORS – RADIOLOGICAL QUIZ

Tamás Karosi dr.

MEDICAL HISTORY

RÓBERT BÁRÁNY (1876-1936), THE PRISONER OF WAR WITH NOBEL-PRIZE

Imre Gerlinger dr.

ABSTRACTS

54TH CONGRESS OF AUDIOLOGIST SECTION OF THE HUNGARIAN SOCIETY OF OTO-RHINO-LARYNGOLOGY, HEAD AND NECK SURGERY

Vezérfonal a fej-nyaki paragangliomák kivizsgálásához és kezeléséhez

Gerlinger Imre dr.¹, Molnár Krisztián dr.², Járai Tamás dr.¹, Bölcsföldi T. Barbara¹, Harmat Kinga dr.¹, Nepp Nelli dr.¹, Hegedüs Ivett dr.⁴, Lujber László I, Menyhei Gábor dr.³

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR, ¹FÜL-, ORR-, GÉGÉSZETI ÉS FEJ-, NYAKSEBÉSZETI KLINIKA, PÉCS (IGAZGATÓ: GERLINGER IMRE DR., EGYETEMI TANÁR), ²RADIOLÓGIAI KLINIKA, PÉCS (IGAZGATÓ: BOGNER PÉTER DR., EGYETEMI TANÁR), ³ÉRSEBÉSZETI KLINIKA, PÉCS (IGAZGATÓ: MENYHEI GÁBOR DR., EGYETEMI TANÁR), ⁴PATOLÓGIAI INTÉZET, PÉCS (IGAZGATÓ: TORNÓCZKI TAMÁS DR., EGYETEMI DOCENS)

ÖSSZEFOGLALÁS

A fej-nyaki paragangliomák lassan növekvő hipervaskuláris tumorkok, amelyek a paraganglion rendszerből (velősánc) eredeztethetőek. Az elmúlt két évtized során ezeknek a tumoroknak a kivizsgálása és kezelése jelentős fejlődésen ment keresztül. Hosszú ideig a radikális műtéti megoldás számított ezeknek a tumoroknak az alapvető kezelési formájának, azonban a diagnosztikus leképezési technikák valamint a sugárkezelési módszerek fejlődése számos beteg esetében előtérbe hozta az obszerváció és a nem sebészi kezelési módokat alkalmazását. Közleményünkben egy vezérfonalat kívánunk bemutatni a hazai szakmai közvéleménynek arról, hogy napjainkban – a Pécsi Klinika gyakorlatát szem előtt tartva – amelyek a fej-nyaki paragangliomák kivizsgálásának és a terápiájának legfontosabb szempontjai. Három szemléletes esetünk kivizsgálásán és kezelésén keresztül részletezni kívánjuk a fej-nyaki paragangliomák 3 fő csoportjának (carotis test tumorok, vagus paragangliomák, tympanojugularis paragangliomák) menedzselési szempontjait.

Áttekintésünk a 3 alapvető paraganglioma típusra vonatkozó irodalmi adatok aprólékos tanulmányozásán alapul. A Pubmed használata során az alábbi kulcsszavakat használtuk: carotis test paraganglioma, vagus paraganglioma, tympanojugularis paraganglioma, fej-nyaki paragangliomák leképezése, fej-nyaki paragangliomák embolizációja, paragangliomák sugárkezelése, paragangliomák obszervációja, bilaterális carotis test paragangliomák, paragangliomák genetikája.

Közleményünkben a 2009 után publikált „review” publikációk és klinikai esettanulmányok adatait használtuk fel. Esetenként 2009 előtti közlemények adataira is támaszkodtunk, amennyiben ezeket alapvetően fontosnak ítéltük meg.

A fej-nyaki paragangliomák kivizsgálási és kezelési stratégiája folyamatos változáson megy keresztül. Miután egyre több az ismeretünk ezeknek a tumoroknak a hosszú távú viselkedéséről, egyre inkább nyilvánvaló, hogy a műtéti megoldáson túlmenően esetenként mérlegelnünk kell az obszerváció és a

nem-sebészi terápia javallatát is. A sebészi terápia alkalmazásával kapcsolatban hangsúlyozni kell, hogy az egyre korszerűbb diagnosztikus és perioperatív technikák (pl. embolizáció) alkalmazásával a műtéti mortalitás jelentősen mérsékelhető, a sebészi reszekció egyre sikeresebb végrehajtásával.

KULCSSZAVAK

PARAGANGLIOMA, CAROTIS TEST PARAGANGLIOMA, VAGUS PARAGANGLIOMA, TYMPANOJUGULARIS PARAGANGLIOMA

SUMMARY

Guidelines to the diagnosis and management of head- and neck paragangliomas

Head and neck paragangliomas are a group of slow-growing hypervascular tumors associated with the paraganglion system. The approach to evaluate and treat these lesions has evolved over the last 2 decades. While radical surgery had been the traditional approach, improvements in diagnostic imaging as well as radiation therapy techniques have led to an emphasis on observation and non-surgical therapy in many patients. This article reviews the contemporary approach to the workup and management of head and neck paragangliomas. We present a case history of all the main 3 forms (carotid body tumors, glomus vagale tumors, tympanojugularis paragangliomas) of head-and neck paragangliomas. Our review is based on literature review and detailed illustration of our 3 particular paraganglioma cases. PubMed searches with the following key- words were performed: carotid body paraganglioma management, vagal paraganglioma management, jugulotympanic paraganglioma management, imaging of head and neck paragangliomas, head and neck paraganglioma embolization, paraganglioma radiation, head and neck paraganglioma management, observation of head and neck paragangliomas, bilateral carotid body paragangliomas, and genetics of paragangliomas. Review and original research articles available in the English language and published during or after 2009 were selected on the basis of their clinical relevance and scientific strength. Certain articles published prior to 2009 were also included if they provided background information that was relevant.

Workup and treatment of head and neck paragangliomas are changing. With more now known regarding the longitudinal behavior of these tumors, observation and nonsurgical therapy are indicated in many instances. For patients where surgery is the most appropriate option, improved diagnostic and perioperative techniques are allowing patients to tolerate resection, often with reduced morbidity.

KEYWORDS

PARAGANGLIOMA, CAROTID BODY PARAGANGLIOMA, VAGAL PARAGANGLIOMA, JUGULARE PARAGANGLIOMA

Levelezési cím:

Prof. Dr. Gerlinger Imre, egyetemi tanár
PTE ÁOK, Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej-, Nyaksebészeti Klinika
7621 Pécs, Munkácsy M. utca 2.
E-mail: i.gerlinger@freemail.hu
Tel: 00 36 20 9563 601

A paragangliomák velősánc (neural crest) eredetű, a paraganglion rendszerből kiinduló, a fej-nyaki régió különböző lokalizációjában elhelyezkedő, szövettanilag benignus neuroendokrin daganatok.

Jellemző rájuk, hogy nagyon lassan növekednek, és a tumorok 90%-a a mellékvesekéreg paraganglion rendszeréből indul ki (chromaffin pozitív pheochromocytomák). Az extraadrenális tumorok 85%-a a hasüregben fordul elő, 12%-a a mellkasban és mindössze 3%-uk eredeztethető a fej-nyaki régióból (1). Ezek chromaffin negatív paragangliomák.

A fej-nyaki régióban a carotis test paragangliomák (CTP, angolul carotid body tumors) a leggyakoribbak, őket követik a tympanomastoideális és tympano-jugularis paragangliomák (régibbi nevükön glomus tympanicum és glomus jugulare tumorok), végül legritkébbak a glomus vagale tumorok (1. ábra). Korábbi közleményünkben összefoglaltuk a tympano-jugularis paragangliomák kezelési elveit, most ugyanerre vállalkozunk a fej-nyaki paragangliomák vonatkozásában.

A fej-nyaki paragangliomák nagyon ritkán kiindulhatnak a gégeből, az orrüregből, az orbitából, a tracheából, az aorta falából, a tüdőből, és a mediastinumból is (2).

A fej-nyaki paragangliomák hagyományos kezelési módja hosszú ideig kizárólagosan a sebészi excízió volt. A daganatok érdús volta miatt, valamint a neurovaszkuláris struktúrákkal és az infratemporalis fossa agyalapi régiójával való szoros kapcsolat miatt a műtéteket gyakran követte szignifikáns mértékű vérvesztés, a beszédképzés és a nyelési funkció károsodása, esetenként stroke, még ritkábban a beteg halála (3, 4).

Az elmúlt 1,5-2 évtized során számos új innovatív diagnosztikus és terápiás fegyver birtokába jutottunk, amelyek révén a klinikus lehetőségei az eredményes kezelés tekintetében megnövekedtek, a beteg túlélési esélyei és várható életminősége pedig jelentősen javultak.

Közleményünkben áttekintést kívánunk nyújtani a napjainkban a klinikus rendelkezésére álló diagnosztikus és terápiás arsenálról, beleértve a korszerű leképezés módjait, a preoperatív embolizáció technikáját valamint a nem sebészi kezelési lehetőségeket, mint pl. a gondos obszerváció és a sztereotaktikus radioterápia (STR).

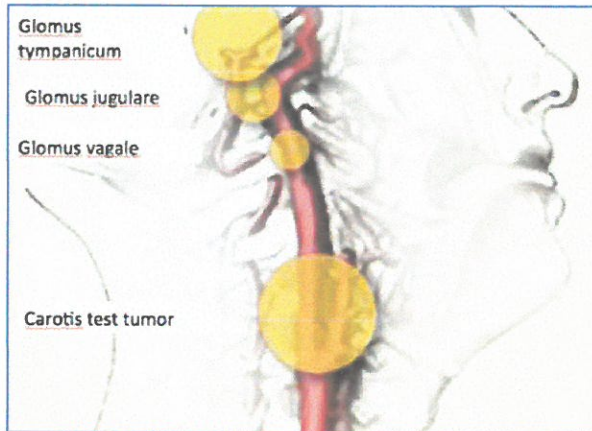
Áttekintésünk részeként szeretnénk rávilágítani a paragangliomák genetikai hátterére valamint a bilaterális tumorok korszerű kezelési elveire is.

Egy-egy eset bemutatásával demonstrálni kívánjuk a PTE ÁOK Fül-, Orr-, Gégészeti és Fej- Nyaksebészeti Klinikán alkalmazott műtéti kezelési stratégiát, amelyet jelenleg a glomus vagale tumorok (GV), a carotis test paragangliomák (CTP) és a tympano-jugularis paragangliomák (TJP) esetén alkalmazunk, szoros együttműködésben az érsebész kollégákkal.

Módszer

Mivel közleményünk a nemzetközi szakirodalom alapos áttekintésén és saját esetismertetésekén alapul, ezért a Pécsi Tudományegyetem Etikai Bizottságának véleményezését nem kértük. A szakirodalom áttekintésekor az alábbi kulcsszavakat alkalmaztuk: carotis test paraganglioma, nervus vagus paraganglioma, tympano-jugularis paraganglioma, paragangliomák képalkotó vizsgálata, fej-nyaki paragangliomák embolizációja, fej-nyaki paragangliomák radioterápiája, fej-nyaki paraganglioma sebészi kezelése, fej-nyaki paraganglioma obszervációja, bilaterális paraganglioma és paragangliomák genetikája.

Összefoglalónkban a 2009-es év után angol nyelven közölt eredeti és összefoglaló tanulmányok tapasztalatait vettük figyelembe. Esetenként 2009 előtt publikált közlemények adatait is fel-



1. ábra: A paragangliomák lokalizációja. A körök tértülete arányos az egyes típusok gyakoriságával

használtuk, amennyiben azokat alapvető fontosságúnak ítéltük meg.

A fej-nyaki paragangliomák történeti, diagnosztikus és terápiás szempontjainak bemutatása során arra is törekedtünk, hogy megfelelő hangsúlyt fektessünk a jövőbe mutató lehetőségek felvázolására is.

Megbeszélés

Carotis test paragangliomák (CTP) (Carotid body tumorok)

A CTP-k a fej-nyaki régióban leggyakrabban előforduló paragangliomák.

Európában az első esetet Von Luschka ismertette 1862-ben, ugyanakkor az első sikeres CTP műtéti eltávolításra az Egyesült Államokban került sor, a műtetet egy Scudder nevű sebész végezte 1903-ban.

A CTP diagnózisára leggyakrabban a 40 és 50 éves kor környékén kerül sor, ez a daganattípus a nők körében valamivel gyakoribb, mint férfiak között. Sebészi szempontból ezek a tumorok azok, amelyek legkönnyebben megközelíthetők és feltárhatók, ugyanis viszonylag távolabb helyezkednek el az agyalapi régióktól. Tekintettel arra, hogy a CTP-k szoros közelségben helyezkednek el a carotis villához valamint a környezetükben futó agyidegekhez, rendkívül alapos kivizsgálásra és precíz műtéti tervezésre van szükség, hogy megelőzzünk egy esetleges agyi katasztrófát és hogy minimális mértékűre korlátozzuk az agyidegek sérülésének lehetőségét.

A CTP-k általában fájdalomtalan, a nyak laterális részén elhelyezkedő lassan növekvő tumorok képében jelentkeznek. Előrehaladott, illetve kezeletlen esetekben rekedtség és nehezített nyelés utalhat a nervus vagus érintettségére.

Mivel rendkívül érdős tumorról van szó, az érintett oldalon – főleg előrehaladott és kezeletlen esetekben – pulzáló fülzúgásról panaszkodhat a beteg.

Fizikális vizsgálat során pulzáló, a nyak laterális oldalán lévő területet tapinthatunk, amelynek jellegzetessége, hogy a carotis villához, illetve az arteria carotis externához valamint az arteria carotis internához való szoros kötődése miatt cephalo-caudalis irányba kevésbé mobilis.

Összességében a nervus vagus érintettsége az esetek mintegy 10%-ban fordul elő. Ennek okán alapvető fontosságú az, hogy a műtétek előtt regisztráljuk a hangszalagok mozgását (5).

A CTP-k képalkotó vizsgálatainál nagyon lényeges, hogy CT-angiográfia és MR-angiográfia is készüljön. Az említett két leképezési módszer alkalmazása során a lágyrész tumor szélei meg-

felelő módon kirajzolódnak és ez a sebész számára óriási segítséget jelent. A carotis oszlásánál ülő tumor jellegzetessége, hogy kissé szétfeszíti az arteria carotis externát és internát, ezáltal létrehozva a „líra jelet” (2. ábra).

Az MRI jellegzetessége az úgynevezett „só és bors” jel (2.B ábra), amely kifejezés arra utal, hogy a tumoron belül (só) áramlási hiány van jelen (flow void), de ugyanakkor a tumor érűs volta miatt foltokban gazdagabb a vérátáramlás (bors).

A multifokális paragangliomák szűrése kapcsán a pozitron emissziós tomográfia tekinthető rendkívül eredményes módszernek, különösen CT-vizsgálattal kombinálva. A fizikális vizsgálatot és a képalkotó vizsgálatokat követően a klinikusnak célszerű azt is megállapítani, hogy a tumor a Shamblyn-féle osztályozás melyik kategóriájába tartozik (6, 7).

Az 1971-ben leírt beosztást a 3. ábrán részletezzük.

A Shamblyn-féle osztályozást figyelembe véve azt mondhatjuk, hogy minél előrehaladottabb stádiumban lévő tumorral állunk szemben, annál valószínűbb a permanens alsó agyidegsérülés (n. recurrens, n. IX – n. XII.) kialakulásának veszélye (8, 9).

A prognosztikai tényezők ismerete nagyon lényeges szempont a megfelelő kezelési stratégia (megfigyelés, sebészi kimetszés, sugárkezelés) kiválasztása szempontjából.

A sebészi eltávolítás elsősorban fiatal egyéneknek, kisebb tumoroknál, illetve jó általános állapotú középkorú pácienseknél jön szóba, elsősorban akkor, ha a teljes tumoreltávolítás lehetősége fennáll. Ilyen esetekben a daganat lokális kiújulására legfeljebb 0-6%-ban kell számítani (9-11).

Természetesen az ideálisnak tűnő esetekben is előfordulhatnak komplikációk, attól függően, hogy milyen volt a daganat mérete, illetve az erek beszűrtsége. Papaspyrou és munkatársai azt találták, hogy 5 cm-nél kisebb tumorok esetében a központi idegrendszeri deficit az esetek 14%-ában fordult elő, míg ennél nagyobb tumorok esetében ez az arány 67% volt (12).

Ha tekintetbe vesszük azt a tényt, hogy a paragangliomák obszervációja során új vagy progressziót mutató agyidegtünetre az esetek 1/3-ában kell számítani (13, 14) – ez az arány megegyezik azzal, ami a sztereotaktikus radiosebészet (SRS) során észlelhető (15) –, akkor logikusnak látszik az a megállapítás, hogy az 5 cm-nél kisebb átmérőjű CTP-k esetén a sebészi kezelés mellett kell lándzsát törnünk.

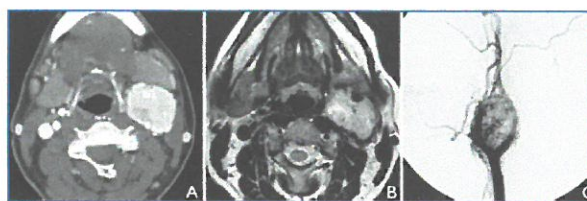
További tényezők, amelyek a sebészi kezelés mellett szólnak: lokális fájdalom, malignitás lehetőségének fennállta, rendkívül gyors növekedési ütem.

A sebészi kezelés ellen szól viszont a beteg előrehaladott életkora, valamint a szimultán fennálló olyan krónikus betegségek, amelyek a műtéti beavatkozás veszélyét növelik. Ha gondos preoperatív tervezést és a beteggel történt alapos konzultációt követően a sebészi eltávolítás mellett döntünk, akkor a műtét eredményessége szempontjából fontos szempont egy tapasztalt érsebész kolléga meghívása a műtéti teambe (16).

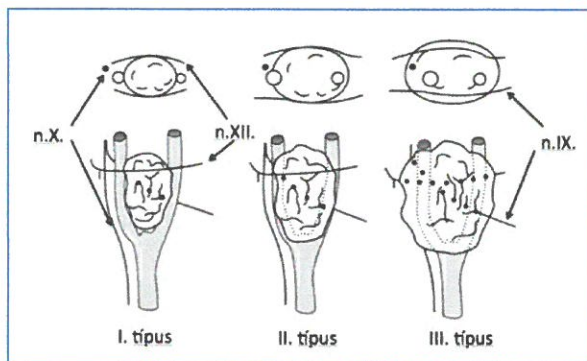
A tumor megfelelő feltárása a fej-nyaksebész feladata, azonban bármikor előfordulhat olyan kényes érsebészeti komplikáció (pl. a carotis bulbusának repedése) amikor egy tapasztalt érsebész jelenléte és közbeavatkozása megnyugtató a sebészi team számára. A műtéti terület környezetében lévő agyidegek (n. IX. – n. XII.) identifikálása és későbbi megkímélése a feltárást végző fej-nyaksebész feladata.

Tekintettel arra, hogy a tumor apró fibrosus nodulusokkal beszűrheti az érfalet, ilyenkor azt tapasztaljuk, hogy Gordon-Taylor féle subadventitialis vonal – amely egy fehéres réteg a tumor és az érfalet között – eltűnik (4. ábra).

Ha a műtét során az arteria carotis communis vagy az arteria carotis interna fala megsérül, akkor műanyagból készült érpótlással (5. ábra) előre kipreparált vagy vena saphena graft interpozíciójával uralhatjuk a helyzetet (17).



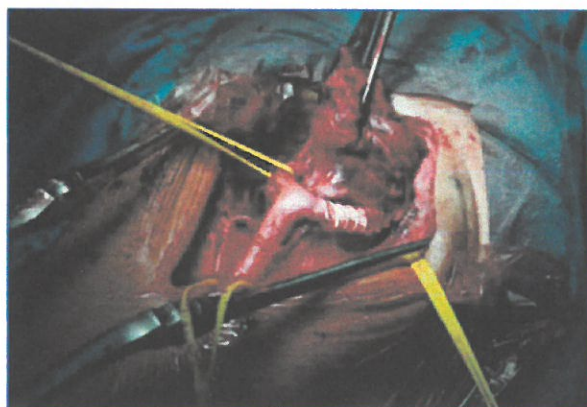
2. ábra: Carotis test tumor angio CT- (A), angio MR-felvétele (B) a jellegzetes „líra”jellel (C)



3. ábra: Carotis test tumorok Shamblyn-féle osztályozása. I. típus: a tumor a carotis villán belül van. II. típus: a tumor részben körbeöleli az arteria carotis externát és/vagy internát. III. típus: a tumor magába foglalja a carotis ágait



4. ábra: Carotis test tumor sebészi eltávolítása. A tumor mentén a Gordon-Taylor-vonal eltűnik (A). A tumor hematoxilin-eozinnal festve (20X) (B)



5. ábra: Carotis test tumor eltávolításakor az érsérülést műanyag érszakasszal pótoltuk

Esetismertetés

N. E. 34 éves férfibetegünk 2017 áprilisában jelentkezett ambulanciánkon a nyak jobb oldalán észlelt fokozatosan növekvő, fájdalomtalan, tojásnyi nyaki terimével. A tumor oldalirányba mozgatható volt, caudo-cranialis irányban azonban nem. Tapintáskor a tumoron keresztül a carotis pulzálása jól kivehető volt. Fülzúgás, rekedtség, nyelészavar, illetve egyéb agyidegtünet nem volt észlelhető. Fül-orr-gégészeti rutin fizikális vizsgálat egyéb eltérést nem igazolt. Az elvégzett képalkotó vizsgálatok alapján felmerült a CTP lehetősége. A tumor nagysága alapján Shamblin II. típusú tumornak vélelmeztük (6. ábra). Érszész, és intervenciós radiológus kollégákkal történt konzíliumot követően előzetes embolizációt követően műtéti eltávolítás mellett döntöttünk. Az operációra 2017 májusában került sor. Biztonsági okból – esetleges carotis sérülés bekövetkezésére felkészülve – vena saphena érszakasz eltávolításával kezdtük a műtétet, azonban a daganatot a carotis villából komolyabb vérvesztés nélkül el tudtuk távolítani (7. ábra). A szövettani vizsgálat a CTP diagnózisát megerősítette (szövettani lelet száma: PTE/35808-2017).

A beteg zavartalan posztoperatív időszakot követően a 6. napon otthonába távozott. A műtétet követően egy hónappal elvégzett kontrollvizsgálat során agyidegtünetet (nyelészavar, rekedtség, váll mozgásának zavara, nyelv sorvadása) nem észleltünk.

Vagus paragangliomák (glomus vagale tumorok)

A vagus paragangliomák (VP) a bolygóideg mentén elhelyezkedő I-3 ganglionból erednek, leggyakrabban a ganglion nodosumból. Növekedésük általában az ideg agyalapi kilépését követően 1-2 cm-rel kezdődik és rendszerint caudalis irányba történik.

A VP-k előfordulása a fej-nyaki régiókban meglehetősen ritkaságnak számít a CTP-hez képest, ugyanis az összes fej-nyaki paragangliomák kevesebb, mint 5%-át alkotják (18).

Netterville tanulmánya rámutat, hogy a leggyakoribb prezentációs tünetek a tapintható fej-nyaki terime, a rekedtség, amelyek az esetek 28%-ában fordulnak elő. A férfi: nő arány 1,87: 1, a diagnózis pillanatában a betegek átlagéletkora 43 év. Érdekes módon ez a típusú daganat elsősorban a nyak jobb oldalán jelentkezik (19).

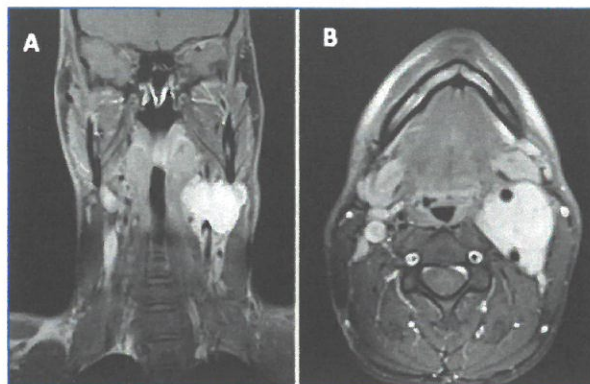
A beteg kivizsgálása a kórtörténet részletes tanulmányozásával kezdődik, amelyet részletes fizikális vizsgálat követ. Az indirekt és szükség esetén direkt laringoszkópia során meg kell győződnünk a hangszalagok mobilitásáról.

A CT-felvétel jelentősége elsősorban az, hogy tájékozódjunk a daganat méretéről és az agyalap régióival való kapcsolatáról. Az MRI-vizsgálat felvilágosítást adhat a tumor vérellátásának mértékéről valamint a környező lágyrészek érintettségéről.

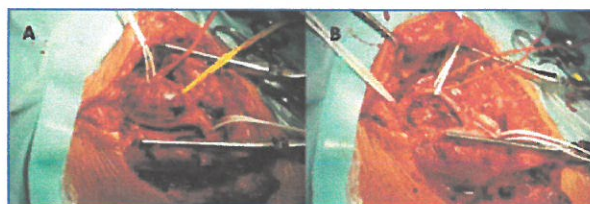
A VP-k további jellegzetessége, hogy előszeretettel kitöltik a parapharyngealis térségnek a processus styloideustól posterior irányba eső részét, ugyanakkor a carotis érrendszerét általában antero-medialis irányba diszlokálják. A VP-k kezelési stratégiája meglehetősen hasonlóságot mutat a CTP-k és TJP-k kezelésével. Amíg a műtéti eltávolítás hosszú ideig és tradicionálisan az egyetlen kezelési stratégiának számított, manapság további opcionális lehetőségeket is figyelembe kell vennünk a beszédképzés és a nyelési funkció esetleges iatrogén károsítása miatt.

Az esetek egy részében a tumor sebészi megközelítése a nyakon keresztül laterális irányból lehetséges. Előfordulhat olyan szituáció is, amikor infratemporális fossa feltárására kényszerülünk, kombinálva a behatolást az os temporale feltárásával és az arcideg ideiglenes mobilizációjával.

A daganat teljes eltávolításának következtében a nervus vagus feláldozása következtében minden esetben az azonos oldali hangszalag bénulására és a plexus pharyngeus deficitjére kell szá-



6. ábra: Shamblin II-es típusú CTP-s esetünk kontrastanyag MRI-felvétele. Coronalis (A) és axialis (B) irányú felvételek



7. ábra: A tumor eltávolítása előtti (A) és utáni állapot (B)

mítanunk. Ennek okán, az azonos oldalon a garati nyálkahártya érzéketlenné válik és velopharyngealis insuficiencia fog kialakulni. A fentiek alátámasztásaképpen utalunk Netterville összefoglaló tanulmányára, amelyből kiderül, hogy 40 VP-ben szereplő betegük sebészi kezelését követően 37 esetben permanens hangszalag-paralízis következett be (19).

További elgondolkodtató megállapítása a közleménynek, hogy egyéb agyidegek károsodásának veszélye is fennáll, ennek aránya 21-39% (19).

Suarez metaanalízise, amely 226 VP-ben szenvedő és sebészi eltávolításon átesett beteg adatait dolgozta fel, érdekes következtetésre jutott.

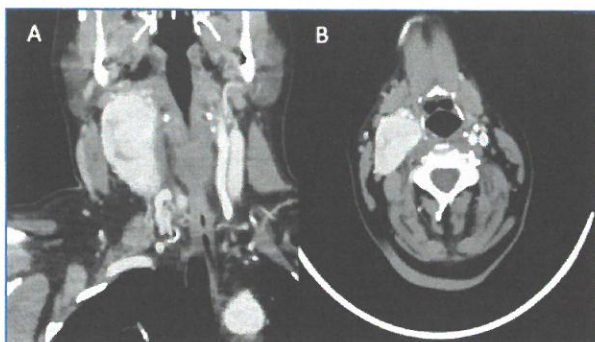
Az esetek 93,3%-ában érték el lokális daganatmentességet 86,7 hónapos átlagos követési időt figyelembe véve. Ez az eredmény nagyfokú hasonlóságot mutat a sugárkezeléssel (radioterápia, RT) és az SRS-sel történő kezelés eredményességével. Lényeges megállapítása azonban a közleménynek, hogy az agyidegi sérüléseket tekintetbe véve, a sebészi terápia mellett magasabb arányban fordultak elő egyéb agyidegi sérülések is (20). Következésképpen egyetérthetünk azok vélekedésével, akik az idősebb betegek vonatkozásában, kétoldali tumorok esetében, valamint a diagnózis pillanatában fennálló nyelési és légzési zavarok esetén a betegek további obszervációját, illetve esetlegesen sugárkezelését részesítik előnyben (21).

Esetismertetés

K. E. 45 éves nőbeteg, korábban kórházi kezelésben nem részesült, ismert betegségről nem tudott, gyógyszerrel rendszeresen nem szedett.

Egy éve (2016. február óta) észlelte a nyaka jobb oldalán fájdalomtalanul növekvő terimét. Házi orvosánál fokozódó rekedtsége miatt jelentkezett, emiatt nyaki UH- és MR-vizsgálat történt, mindkettő a jobb carotis bifurkáció mellett egy

43×33×60 mm átmérőjű, hipervaskularizált, nyirokcsomóra nem jellegzetes képet mutató térfoglaló képletet írt le, amely a képalkotó vizsgálatok alapján paragangliómára volt típusos (8. ábra). Fizikális vizsgálat során jobb oldalon a II-es nyaki régióban egy 5×7 cm-es tömött, fájdalommentes, nem pulzáló terime volt észlelhető, a hangszalagok jól mozogtak.



8. ábra: Jobb oldali vagus paraganglioma coronalis (A) és axialis (B) MRI-felvétele

Érsebészettel együtt végzett részletes konzultációt követően a tumor preoperatív embolizációjáról és azt követően műtéti reszekciójáról döntöttünk.

Az endovaskuláris embolizáció 2017. 06. 06-án helyi érzéstelenítésben, jobb a. radialis punkciójából történt polivinil-alkohol szemcsékkel.

2017. 06. 08-i műtét során érsebészettel együttműködve a vena jugularis interna és a carotis oszlása között elhelyezkedő orsó alakú, hipervaskularizált, tokkal körülvett, a képalkotókkal elmentmondóan a nagyerekkel jól elválasztható, azonban a nervus vagussal kapaszkodó kb. 3×6 cm nagyságú lágyrész tumort távolítottunk el, amelynek során az ideget kénytelenek voltunk átvágni (9. ábra). A beteg a posztoperatív 5. napon jó általános állapotban, gyógyuló sebbel, enyhe, de javuló tendenciát mutató rekedtséggel bocsátottuk otthonába.

Szövettani lelet (PTE/075 12-2017): paraganglioma, éppen eltávolítva (10. ábra).

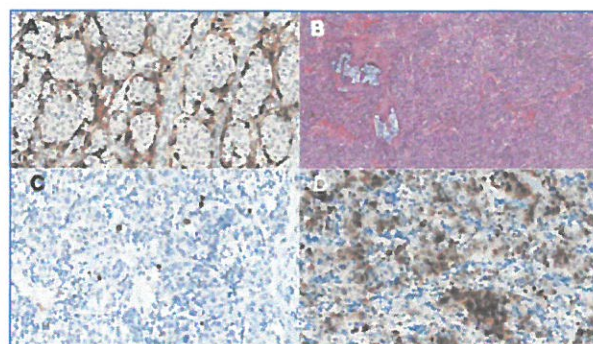


9. ábra: Jobb oldali vagus paraganglioma sebészi eltávolítása. A tumor feltárása (A) és közvetlenül az excíziót megelőző állapot (B)

A beteg az egy hónapos kontrollvizsgálaton megjelent, továbbra is rekedtséget, gyakori köhögést, esetenként félrenyelést panaszol. Gégészeti kontrollvizsgálatot javasoltunk azonban a beteg egyelőre nem kíván további kontrollvizsgálatokra járni.

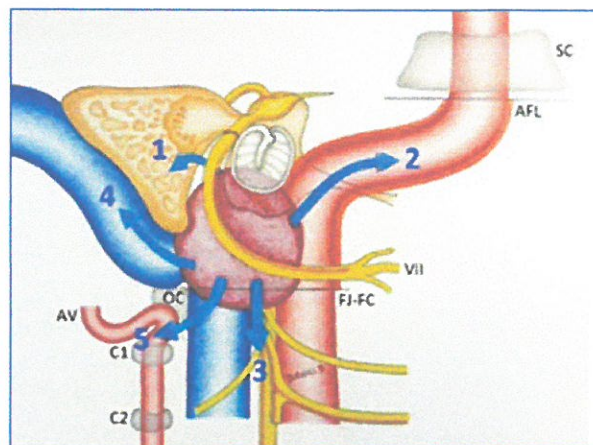
Tympano-jugularis paragangliómák (TJP) (glomus jugulare tumorok)

A CTP-kel ellentétben a TJP-k az agyalap laterális részéről erednek, leggyakrabban a bulbos vena jugularis tetejéről. A tumor terjedési lehetőségeit részletezi a 11. ábra. Nem nehéz belátni,



10. ábra: Vagus paragangliomás betegünk szövettani felvételei

Chromogranin IHC-reakció (40×): citoplazmatikus chromogranin pozitivitás igazolja a neuroendocrin eredetet (A).
HE-festés (10×): a daganatsejtek fészkeket képeznek, a magpleiomorfia változó. Az érátmetzetekben okklúzív embolizációs anyag figyelhető meg, következményes nekrosis nélkül (B).
S-100 IHC-reakció (40×): a sejtfészkek körül elhelyezkedő ún. sustentacularis sejtek S-100 pozitívak (C).
Mib-1 IHC-reakció (40×): a proliferációs aktivitás változó, 1-5% (D).



11. ábra: A tympano-jugularis paragangliómák terjedési irányai

Mediális intraduralis terjedés (1); anterior intrapetrosus terjedés (2); inferior irányú extraduralis terjedés az alsó agyidegek mentén (3); posterior irányú terjedés a sinus sigmoideus felé (4); postero-inferior terjedés az occipitalis condylus és a csigolya felé (5).

Rövidítések: SC: sinus cavernosus; AFL: anterior foramen lacerum; OC: occipitalis condylus; AV: arteria vertebralis; FJ-FC: foramen jugulare és foramen caroticum; C1-atlas; C2-axis.

hogy a megfelelő kezelési stratégia kiválasztása komoly dilemma elé állíthatja a klinikust. Azt a célt, hogy lehetőleg minden esetben teljes daganatmentességet érjünk el a legkevesebb mértékű morbiditás okozásával, nem könnyű elérni. A TJP-ben szenvedő betegek panaszai rendkívül változatosak: pulzáló tinnitus, halláscsökkenés, dysphonia, a váll mozgásainak beszűkülése, illetve a váll környékének fájdalma, dysarthria, arcidegbénulás.

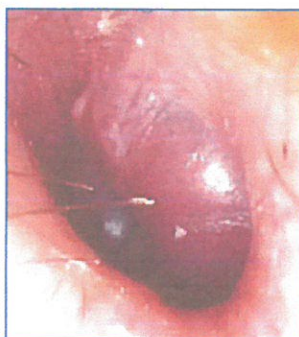
A fej-nyaki régió komplett fizikális vizsgálata általában felveti az érintett agyidegek (n. IX. – n. XII.) dificitjét. Ezen túlmenően az otoszkópos vizsgálat során észlelt, a dobhártya mögött látható lüktető vöröses-lilás tumor megerősíti a feltételezett diagnózisunkat (12. ábra).

A TJP-k általában az 50–60. életév között jelentkeznek és háromszor gyakoribbak a nőknél, mint férfiaknál. A mindennapok klinikai tapasztalata azt mutatja, hogy átlagosan 30,5 hónap telik

el a tünetek megjelenése és a végső diagnózis felállítás között: ennek oka részben a daganat rendkívül lassú növekedési ütemében (0,8 mm/év) keresendő (13).

A fej-nyaki régió már ismertett parangliomáihoz hasonlóan az angiográfiával egybekötött CT- és MRI-vizsgálat alapvetően fontos szerepet játszik a kiterjedés megítélésében, valamint a környező struktúrák érintettségének megállapításában. A foramen jugulare környékét az esetleges egyenetlen csontos eróziók szempontjából alaposan át kell néznünk és különös figyelmet kell fordítani az os temporale pneumatizált részei érintettségének elemzésére is (CT).

A preoperatív kivizsgálás során komoly figyelmet kell szentelni az intracranialis kiterjedés, illetve az arteria vertebralis és az arteria carotis interna érintettségének igazolására. A tumoroknak a carotishoz, a durához és az a. vertebralisokhoz való viszonyát mutatja a Sanna által módosított Fisch-féle osztályozás (1. táblázat). Abból a célból, hogy a TJP-kkal foglalkozó szakemberek közös nyelvet beszéljenek, célszerű a felvázolt klasszifikációt használni. Korábbi közleményünkben A- és B-betűkkel osztá-



12. ábra: A dobhártyán át-tűnő vörös-lilás lüktető TJPA

1. táblázat: Tympanojugularis parangliomák osztályozása – A Sanna által módosított Fisch-féle klasszifikáció C1-C4 tympanojugularis parangliomák esetén

C-típusú tumorok – A tumor carotishoz való viszonya alapján

- C1 – a tumor roncolja a foramen jugulare-t és a bulbust, megközelíti vagy éppen eléri a carotis függőleges szakaszát
- C2 – a tumor involválja a carotis függőleges szakaszát
- C3 – a tumor infiltrálja a pars petrosaban futó vízszintes carotis szakaszt
- C4 – a tumor eléri a foramen lacerum anterior pólusát

D-típusú tumorok – intracranialis extenzió mértéke

- De(1-2) intracranialis extraduralis kiterjedés
- Di(1-2) intracranialis intraduralis kiterjedés
- Di3 – inoperabilis intracranialis, intraduralis kiterjedés

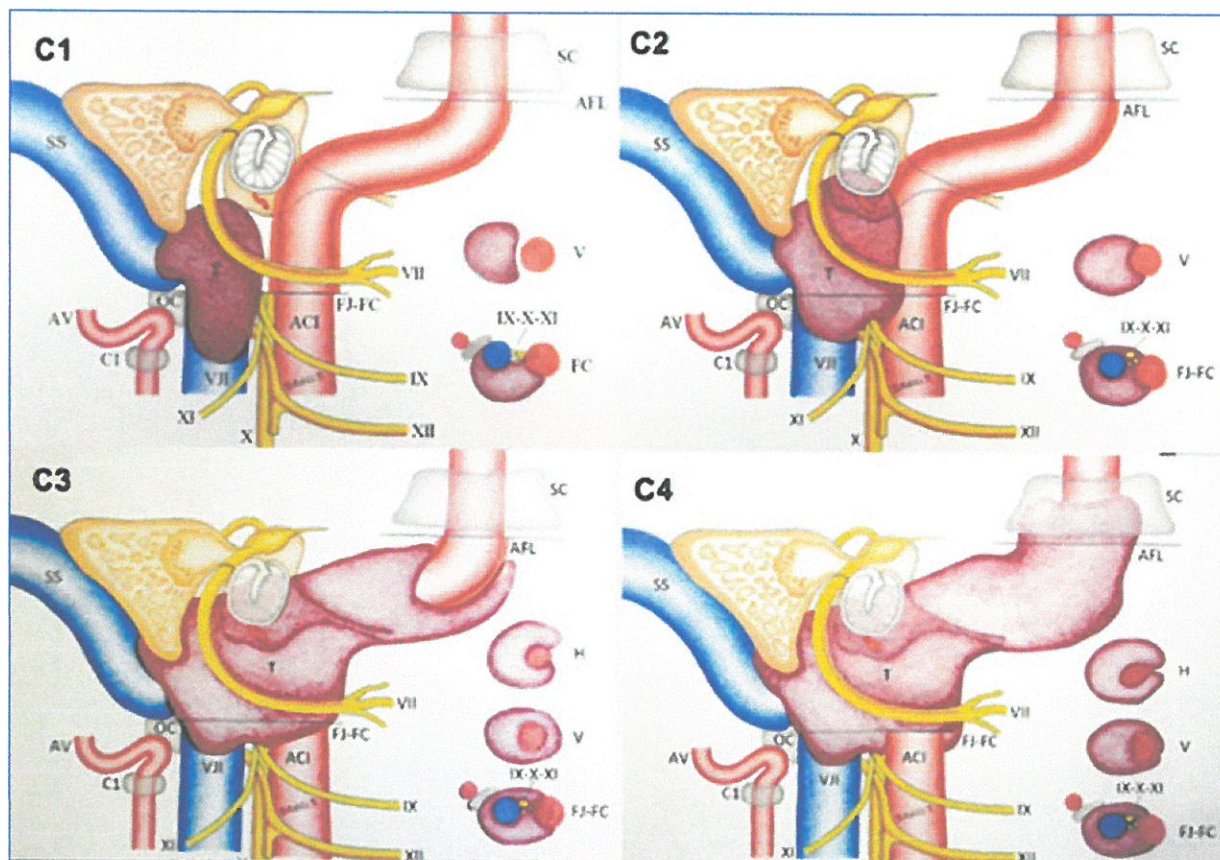
V-típusú tumorok – az arteria vertebralis érintettsége

- Ve – a tumor beszűri az extraduralis artéria vertebralis szakaszt
- Vi – A tumor beszűri az intraduralis artéria vertebralis szakaszt

lyoztuk a tympano-mastoidealis parangliomákat, a TJP-kat C-betűvel osztályozzuk.

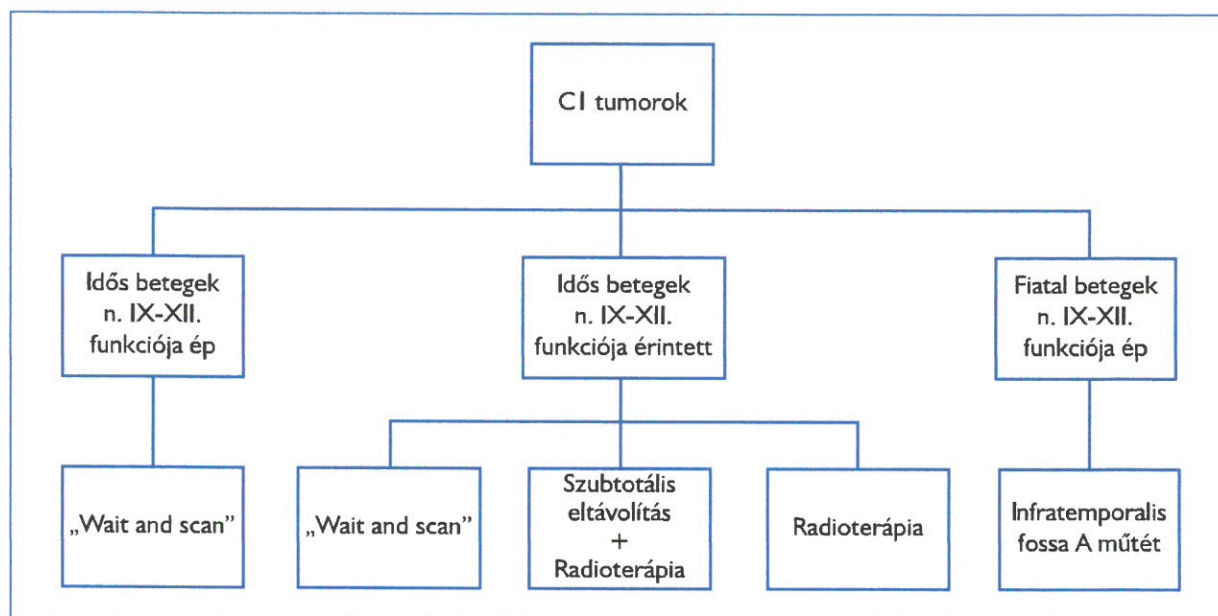
A C1-C4 típusú TJP-k sémás rajzát és környező struktúrákkal való érintkezését a 13. ábra szemlélteti.

Az intervencionális radiológus kollégák szerepe a team-munka során alapvető jelentőséggel bír. A kezelés megtervezése előtt az ő feladatuk az angiográfia kivitelezése és a lelet értékelése. Ki-



13. ábra: C1–C4 típusú TJP-k sémás ábrázolása. A leírást illetően utalunk az 1. táblázatban leírtakra

Rövidítések: SC: sinus cavernosus; AFL: anterior foramen lacerum; V: verticalis carotis szegment; FC: foramen caroticum; FJ: foramen jugulare; OC: occipitalis condylus; AV: arteria vertebralis; ACI: arteria carotis interna; CI: atlas; SS: sinus sigmoideus; VJI: vena jugularis interna; T: tumor; VII: n. facialis; IX: nervus glossopharyngeus; X: nervus vagus; XI: nervus accessorius; XII: nervus hypoglossus.



14. ábra: CI-es TJP-k kezelési stratégiája

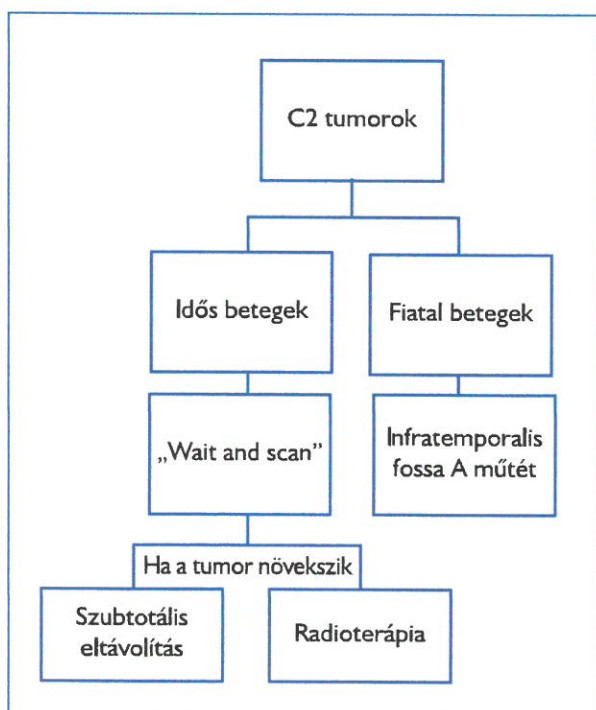
sebb tumorok esetén az egyidejűleg végzett embolizáció során ők zárják el a tumort tápláló fő artériát (leggyakrabban az a. pharyngea ascendens), vagy artériákat, illetve ugyancsak az ő feladatuk a ballon okklúziós teszt kivitelezése is.

Ezen teszt során átmenetileg csökkentik a tumoros oldalon az artériás telődést, választ keresve arra, hogy az ép oldal felől megfelelő mértékű-e a kollaterálisokon keresztül a vérátáramlás mértéke.

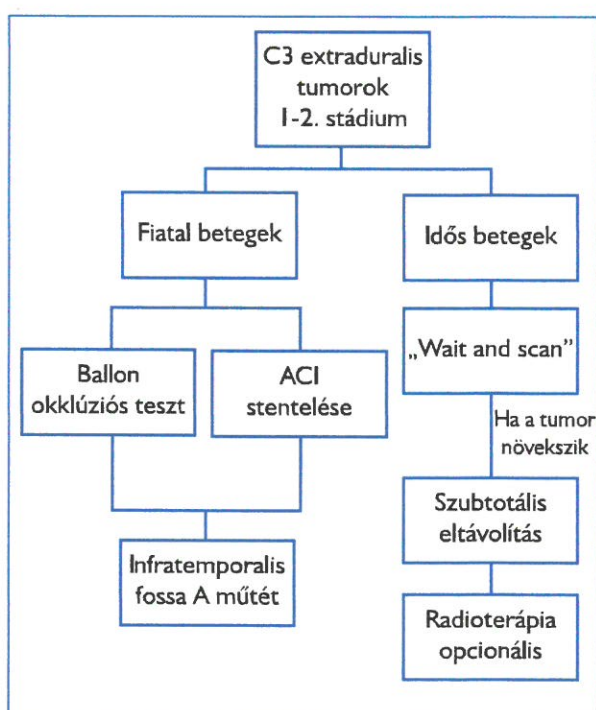
Ennek a kérdésnek a tisztázása azért fontos, mert egy esetleges nem várt műtéti szituáció során a sebésznek nem kell hezitálni azon kérdést illetően, hogy lekötheti-e az arteria carotis internat vagy sem.

A TJP-k kezelése során ugyanazok a lehetőségek állnak rendelkezésünkre, mint a CTP-k és VP-k esetében: megfigyelés, sebészi kimetszés, RT, vagy esetlegesen a daganat tervezetten legnagyobb részének kimetszése (debulking) következményes sugárkezeléssel.

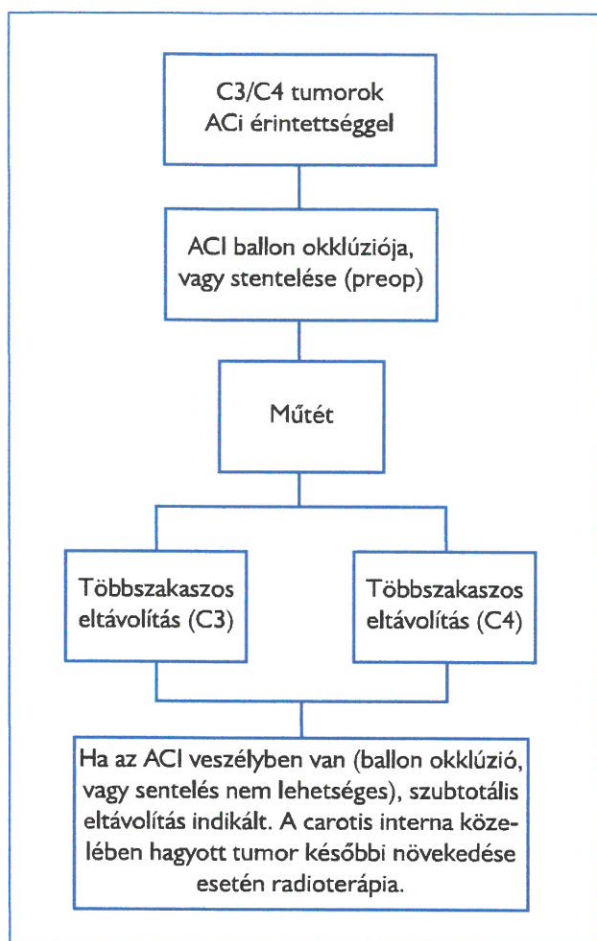
A megfelelő kezelési stratégia kiválasztása során az alábbiakat kell figyelembe venni: a beteg korát, a társult betegségeit, a hallásstátuszt, a környező agyidegek esetlegesen már károsodott funkcióját, a tumor méretét és elhelyezkedését. Tekintettel arra, hogy egy nagyon lassan növekvő daganatról van szó, esetenként – főleg idősebb betegek kisebb tumorainál – az obszerváció is észszerű kezelési stratégia lehet.



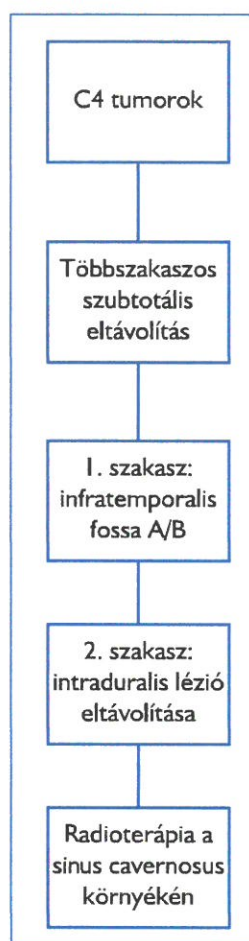
15. ábra: C2-es TJP-k kezelési stratégiája



16. ábra: C3-as extraduralis TJP-k kezelési stratégiája



17. ábra: ACI érintettséggel járó C3-C4-es TJP-k kezelési stratégiája



18. ábra: C4-es TJP-k kezelési stratégiája

Carlson 15 beteg 16 tumorának természetes lefolyásáról számolt be, ahol a n. VII. érintettsége 6%-ban, a n. X.-é 13%-ban, a n. XI.-é 13%-ban, a n. XII.-é pedig 19%-ban fordult elő a vizsgálat kezdetén. A betegek 52%-ában a tumor lassú növekedést mutatott (0,8 mm/év), 48%-ban stabil maradt 86 hó átlagos követési idő mellett.

Ugyanebben a közleményben a már korábban is fennálló agyidegtünetek progressziója a n. X. esetében 13%-ban, míg a n. XI. és a n. XII. vonatkozásában 6-6%-ban fordult elő az obszerváció során. Progresszív halláscsökkenésről 6 beteg (38%), számolt be. Két esetben (12,5%) vérrel festenyzett fülfolyás jelentkezett a tumornak a hallójáratban történő megjelenését követően (13).

A TJP-k kezelése során a sebészi eltávolítás az egyik legfontosabb stratégia napjainkban is.

A sebészi kezelés elsősorban fiatal életkorban jön szóba, további indikációs kritérium a szekretáló tumorok jelentős mértékű intracranialis kiterjedése, a tumor irradiációt követően észlelhető további progressziója, arcidegbénulás megjelenése, malignus transzformáció, a tumor kis mérete okán az agyidegi érintettség valószínűsége.

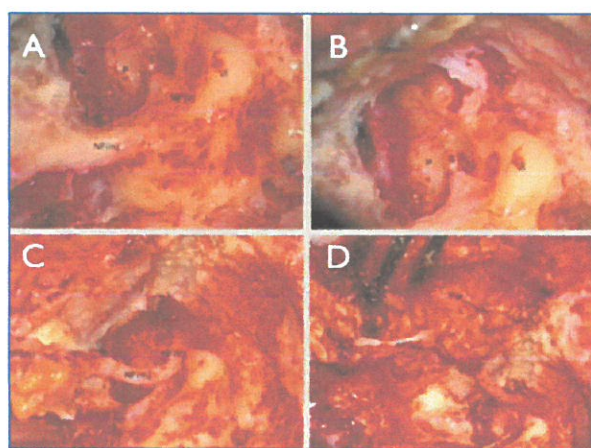


19. ábra: Az ITFA műtét kezdő lépése a hallójárat lezárása. Obliteráljuk a fülkütszájadékot, s megszüntetjük a középfül üregrendszerét

A CI-C4 típusú TJP-k kezelése során az általunk javasolt és minden esetünkben figyelembe vett stratégiát a 14-18. ábrán szemléltetjük. Külön nem tüntettük fel az intracranialis terjedést mutató tumorok kezelési elvét, amelynek lányege az, hogy több lépésben operálunk, az ITFA-műtétet követően az intracranialis tumorszakaszt idegsebész kolléga bevonásával távolítjuk el.

A klinikus szempontjából a TJP-k kezelése során a legnagyobb dilemmát a daganat progressziója, illetve a következményes agyidegtünetek okozzák.

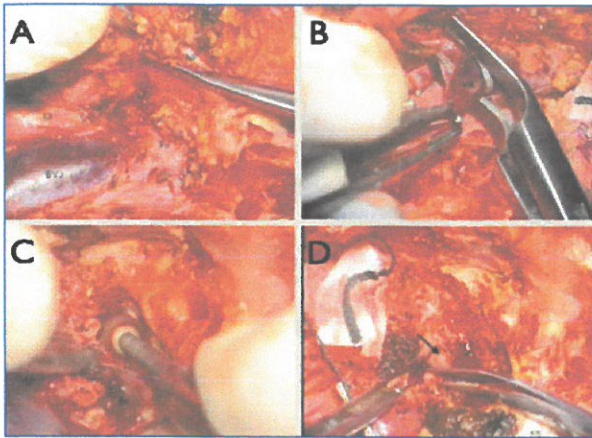
Egy klinikai tanulmány adatai szerint, ahol idősebb betegeknek az obszervációt választották, mint kezelési stratégiát, új agyidegtünetek megjelenésére az esetek 30%-ában került sor 5-7 év követési idő mellett. 3 évig a tumorok 92%-a, 5 évig pedig a tumorok 85%-a stabil maradt (14).



20. ábra: ITFA-műtét (I)

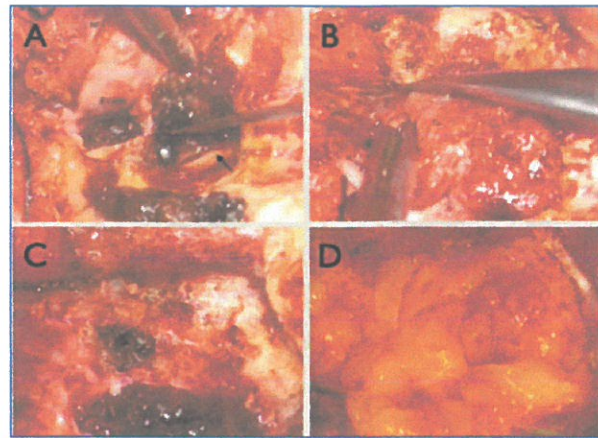
Subtotalis petrosectomia (A, B). A nervus facialis extra-és infratemporalis szakaszának kiemelése (C). A facialis rögzítése a parotis állományához (D). Rövidítések: NF(m): n. facialis mastoidelais szakasza; NF(d): n. facialis dobüregi szakasza; P: promontórium; T: tumor; S: stapes.

A tradicionális sebészi technika az infratemporalis fossa A-típusú műtét, amelynek kezdő lépése a külső hallójárat lezárása, amelyet az arcideg anterior irányba történő mobilizálása követ (22) (19. ábra).



21. ábra: ITF A-műtét (2)

Nyaki nagyerek kidolgozása (A) vena jugularis ligatúrája (B). A carotis függőleges szakasza felső részének kidolgozása (C). Sinus sigmoideus extraluminaris obliterációja, a tumor eltávolításnak kezdete (D)
Rövidítések: Tu: tumor; BVJ: bulbus vena jugularis; VJI: vena jugularis interna; NF: n. facialis; SS: sinus sigmoideus.



22. ábra: ITFA-műtét (3)

Bulbusból történő vérzés ellátása (A). A tumor leválasztása a carotis internáról (B). Tumormentes állapot (C). A műtési terület obliterálása zsírral (D).
Rövidítések: Tu: tumor; BVJ: bulbus vena jugularis; NF: n. facialis; CI: carotis interna.

Infratemporalis fossa A-típusú műtét

Az infratemporalis fossa A-típusú behatolás kitűnő feltárást biztosít a foramen jugularera, az os temporale infralabyrinth és csúcsi részére, ugyanakkor kontrollálni képes az arteria carotis internát is. A műtét alapvető lépése a nervus facialis anterior irányú transzpozíciója, ugyanis az ideg keresztezi a műtési területet. További, a fontos struktúrák megközelítését nehezítő képletek az os tympanicum, a musculus digastricus és a processus styloideus. Ezeket a képleteket el kell távolítani, ha jó rálátást akarunk nyerni az agyalap posztéro-laterális részén elhelyezkedő C2-C4 paragangliomákra. A 2 cm-nél nagyobb, intradurális terjedést mutató tumorok (D12) esetében több lépcsőben végzett tumorexcízió mérlegelése jön szóba. A hallójárat lezárása után kulcs lépése a műtétnek a nagyerek és az alsó agyidegek (n. VII., n. IX–XII.) kontrollálása a nyakon. A jó rálátást tovább fokozza a m. digastricus és a processus styloideus (a rajta tapadó izmokkal) eltávolítása. A műtét bevezető lépése a szubtotális petrosectomia, ezt követi az arcideg anterior irányú mobilizálása, majd a sinus sigmoideus extraluminaris obliterációja és a v. jugularis interna ligatúrája. Ezek a lépések az előfeltételei a tumor jó megközelítésének és a carotis interna kontrollálásának.

A tumor környezetében a sinus sigmoideus és a vena jugularis interna elzárása természetesen megelőzi a végleges excíziót. A tumor méretétől függően a carotis függőleges nyaki szakaszának legfelső szegmensjére, valamint a pars petrosaban futó horizontális szegmensre különös figyelmet kell fordítani (a horizontális szegmens fala sokkal vékonyabb, sérülékenyebb). Az agyidegek sérülése a tumor eltávolítását követően a bulbus hátsó falából eredő vérzés (vena condylaris, sinus petrosus inferior) túlságosan drasztikus tamponálása során szokott előfordulni, ugyanis az alsó agyidegek a bulbus benn hagyott, tumorosan sosem infiltrált hátsó fala mögött futnak. Ezt a tényt nagyon szem előtt kell tartani a tumor eltávolítása során. A műtét természetesen maximális mértékű vezetési halláscsökkenéssel jár, amely napjainkban a korszerű csontvezetési implantátumok (Bonebridge, BAHA) alkalmazásával, a műtéttel egyidejűleg vagy akár egy későbbi időpontban is rehabilitálható. Az ITFA-műtét lépéseit a 20–22. ábrán szemlélhetjük egy betegünk kapcsán.

A TJP-k sebészeti kezelését illetően az operatórok egy része egy sokkal konzervatívabb megoldás, a részleges tumoreltávolítás hi-

ve: ilyenkor kevesebb morbiditást okoz a műtét a beteg számára, kedvezőbb a helyzet az agyidegek esetleges sérülése szempontjából is és nem kell félni a carotis sérülését követő stroke következményeitől. Viszont kétségtelen tény, hogy a kényes képletek körül bennhagyott tumor reziduum évek múltán további komplikációkat okozhat (23–25).

Olyan tumorok esetében, ahol jelentős mértékű az intracranialis kiterjedés, valamint ahol a középfül- és a mastoid sejtrendszer érintettsége is jelen van, kombinált sebészeti behatolás jön szóba. Ilyen esetekben a középfület és a mastoid üregrendszert érintő tumorszakasz eltávolításra kerül, a foramen jugulare körüli, valamint az intracranialis terjedést mutató tumorszakaszt radioterápiával kezelhetjük (26, 27).

Ennek a kezelési stratégiának az előnye a pulzáló jellegű tinnitus megszüntetése, esetenként a vezetési típusú halláscsökkenés mértékének csökkentése, a külső hallójáratból eredő ismételt vérzések megszüntetése, az alsó agyidegek sérülésének mérsékelte veszélye és a cochleat érő posztoperatív sugárzás csökkentése révén a halláskárosodás esélyének mérséklése.

Ivan metaanalíziséből alaposan tájékozódhatunk a tumor excízióját követően a TJP-k komplikációiról (28). Teljes tumoreltávolítást az esetek 86%-ában sikerült elérni (81–91%), a teljes tumoreltávolítást követően 60%-ban fordult elő újonnan megjelenő alsó agyideg (n. IX. – n. XII.) deficit. Az alsó agyidegek érintettségére a műtétet követően az esetek 38%-ában (n. IX.), 26%-ában (n. X.), 40%-ában (n. XI.) és 18%-ában (n. XII.) került sor. Az alsó agyidegek érintettsége mellett a betegek egy részében arcidegbénulás, jelentős mértékű halláscsökkenés, illetve a beteg halála is esetenként előfordult: a legutóbb felsorolt 3 komplikáció gyakorisága a teljes tumoreltávolításra törekvő mellett 35%, 45%, és 3% volt.

A technológiai fejlődés következményeképpen a TJP-k kezelési stratégiájának a sebészeti excízió mellett ugyancsak része lett a radioterápia is. Tény, hogy számos szerző beszámolt kedvező eredményekről, nevezetesen, hogy az agyidegsérülések szempontjából a sugárkezelés kevesebb rizikót jelent, rámutatva ugyanakkor, hogy a betegség kontrollálása szempontjából a két kezelési módszer egyenértékű (21). (Jelen közlemény írójának tapasztalata a radioterápiát illetően teljesen más: számos esetet láttunk, ahol a sugárkezelés átmenetileg zsugorította a tumor stromáját, azonban öt év elteltével a tumor szinte felrobbant,

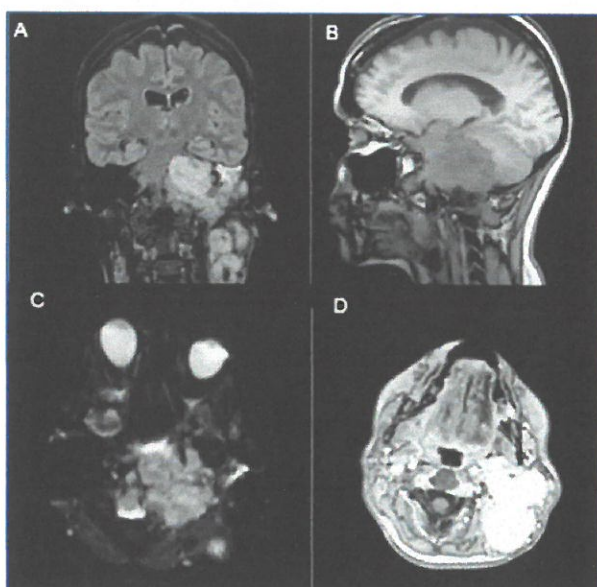
mérete egy év alatt 25%-kal növekedett. A 23. ábra mutatja egy fiatal 30 éves nőbetegünk képalkotó felvételeit, akinek sugárkezelést követően 5 évvel a tumora intenzív növekedésnek indult. Az elmúlt 12 hónapban (2017 júniusáig) 25%-kal lett nagyobb.

TJP-k radioterápiája

Természetesen a radioterápia is az elmúlt 1-2 évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül és a további fejlődés a frakcionált és célzott sugárkezelés irányába mutat.

Ivan egy másik metaanalízise alapján – számunkra meglepő módon – az esetek 95%-ában a radioterápia alkalmazásával 95%-os tumorkontrollról számolt be. A kezelést követően a nervus IX., X., XI., és XII. deficitének gyakorisága 9,7%, 9,7%, 12%, és 8,7% volt (28).

Chun egy legutóbbi publikációjában arról számolt be, hogy a TJP-k hipofrakcionált sugárkezelését követően 100%-os tumorkontrollt értek el (29).



23. ábra: Sugárkezelést követően 5 évvel hirtelen növekedésnek indult óriás paraganglióma, 30 éves nőbetegünkben. A tumor roncsolja a sziklacsontot, bedomborodik az agytörzs felé, mélyen leterjed a nyakra. MR T1 súlyozott felvétel (A); MR T2 súlyozott oldalfelvétel (B); diffúzió súlyozott MR (C); kontrasztanyag axialis MR (D)

Esetismertetés

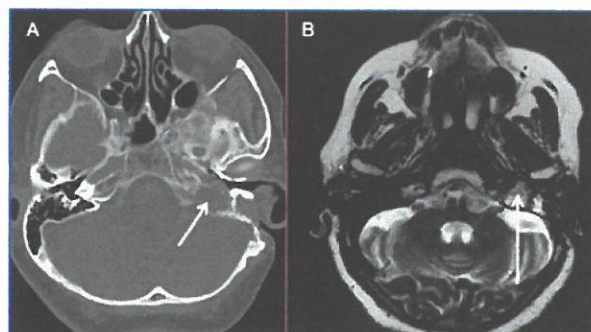
B. Gy. né 71 éves nőbetegünk 5 évvel ezelőtt jelentkezett először egy másik intézetben erőteljes bal oldali pulzáló fülgúgással és súlyos fokú kevert típusú halláscsökkenéssel. Alsó agyidegtünete nem volt, fizikális vizsgálattal a dobhártyán át-tűnő kékes-vörös pulzáló terimét lehetett észlelni. A CT- és MR-felvételek alapján felmerült a glomus jugulare tumor lehetősége, ezért előzetes embolizációt követően műtéti megoldást határoztak el. A műtét során jelentős vérzés lépett fel, ezért alapos vérzéscsillapítást követően zárták a retroauricularis sebet. Klinikánkon a beteg 2016 őszén jelentkezett fokozatosan erősödő bal oldali pulzáló fülgúgás és siketséggel határos hal-

lászökkenés miatt. Angio CT- és angio MR-vizsgálatokat követően (24. ábra) az életminőség javítása céljából a jó általános állapotú betegnél – az alsó agyidegek érintettségének kizárását követően – infratemporalis fossa A-típusú műtét mellett döntöttünk (20–22. ábrák). A műtetre 2017. augusztus 7-én került sor. Az öt évvel korábbi „coil”-al történt embolizáció helyett esetünkben Onyx-szal történt az embolizáció, 48 órával a tervezett műtétet megelőzően. A tumor a pars petrosában futó horizontális carotis szakaszt nem érintette, a függőleges carotis szakasz proximális részét 180 fokban körülölelte (24. ábra). A tumort sikeresen fejtettük le a carotis függőleges szakaszáról (szövettani lelet: PTE, 10090/17, PARAGANGLIOMA), az alsó agyidegek sérülését sikerült elkerülnünk, tehát vállmozgási zavar, nyelési nehézség, hangszalag-bénulás, nyelvmozgási zavar nem lépett fel. A beteget a 8. posztoperatív napon jó általános állapotban emittáltuk további fizioterápia (átmeneti facialis paresis az ideg anteropozíciója miatt mindig a műtét velejárója) javaslatával.

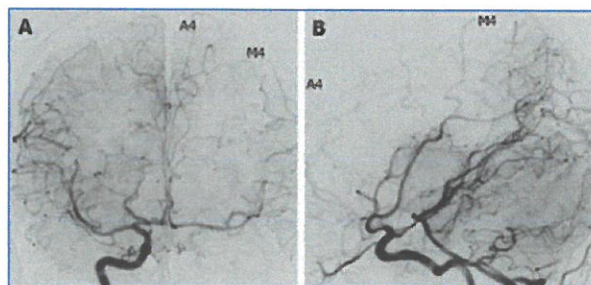
Az arteria carotis interna ellátása és a preoperatív embolizáció kérdésköre

Azokban az esetekben, ahol a fej-nyaki paragangliómák sebészeti excíziója során az arteria carotis communis vagy az arteria carotis interna excíziójával számolni kell, akkor a megfelelő rekonstrukciós megoldás tervezése alapvető jelentőségű az intraoperatív katasztrófa elkerülése szempontjából. Ahogy korábban utaltunk rá, a beteg kora, a várható prognózis, az egyéb fennálló betegségek jellege és súlyossága kötelezően tesztet az érsebész kollégákkal történő konzultációt.

A standard preoperatív angio CT és angio MR elemzését követően az angiográfia során alkalmazott ballon okklúziós teszt felvilágosítást ad a cerebrális perfúzió mértékéről (30) (25. ábra).



24. ábra: B. Gy. 71 éves C2 tympanojugularis paragangliomás betegünk angio CT (A) és MRI (B) felvételei



25. ábra: Ballon okklúziós teszt: a tumoros bal oldal (A) (átmeneti) okklúziójával meggyőződhetünk a jobb oldalról (B) történő telődés mértékéről

Fontos tisztában lenni azzal a ténnyel, hogy a ballon okklúziós teszt 10%-ban fals negatív eredményt is adhat, ami azt jelenti, hogy 10 esetből egyszer, ha a carotis a műtét során elzárásra került, akkor az előzetesen kedvezőnek megítélt jóslattal szemben hemiparesis következhet be. Erről a tényről a betegeket feltétlen tájékoztatni kell (31).

A műtét tervezésekor tekintetbe kell vennünk azt a tényt is, hogy főleg idősebb betegek körében az ellenoldali carotis ágrendszerben lassan progrediáló arterioszklerózis léphet fel, illetve az ellenoldali carotis környezetében is újabb paragangliomák indulhatnak növekedésnek.

Következésképpen logikus megoldásnak tűnik az, hogy lehetőleg minden esetben törekedni kell a carotis ágrendszer nem várt sérülését követő azonnali rekonstrukcióra. Ilyen esetekben az intraoperatív elektroencefalográfia jelentősége felértékelődik, hiszen ez követni képes minden olyan változást amely iszkiémiát okoz és segít a carotison belül alkalmazott sönt felhelyezésének indikálásában. Az egyidejűleg elkezdett antikoaguláció és a söntök alkalmazása jelentősen csökkentheti a stroke veszélyét.

A TJP-k döntő többségében valamint a VP-k nagy részében a preoperatív embolizáció feltétlenül javasolt, ugyanis a sebész manipuláció során nem várt nehézségek támadhatnak a tumor ellátó distalis vagy proximális erek lekötésénél, annak ellenére, hogy az embolizáció következtében a műtét vérvesztése kevesebbnek ígérkezik és a műteti időtartam is lényegesen csökkent. A beavatkozás időnként nem várt szövődeményekkel – mint pl. stroke, és alsó agyideg neuropathiák – járhat (32–34).

A CTP-k preoperatív embolizációját illetően az irodalmi adatok nem egységesek. Power közleménye rámutat, hogy 144 esetükben a preoperatív embolizációt követően jelentősen mérséklődött az intraoperatív vérvesztés (50%), azonban nem csökkent a műtét hossza és nem lett kevesebb az alsó agyidegek károsodásának gyakorisága sem (35). Little adatai rávilágítanak, hogy a sebész eltávolítást megelőző preoperatív embolizáció nem befolyásolta a műteti idő hosszát, illetve a vérvesztés mértékét, sem pedig a kórházi tartózkodás időtartamát max. 5 cm tumorméretig (36). Mindezekon túlmenően, annak ellenére, hogy a CTP-k esetében elméletileg az embolizációt követően az alsó agyidegek érintettségét kevésbé várnánk, mégis több szerző számos esetben észlelt ilyen jellegű komplikációkat is (37). Amikor az embolizáció tekintetében elhatározásra jutottunk, akkor ideális esetben ezt 24-48 órával a tervezett beavatkozás előtt célszerű elvégezni, ezáltal minimális mértékűre csökkenthetjük a tumor revaszkularizációját, a környező lágyrészek ödémáját, illetve gyulladását.

Az obszerváció észszerűsége a fej-nyaki paragangliomák kezelése során

Ahogy a korábbi fejezetekben már hangsúlyoztuk, a fej-nyaki paragangliomák teljes eradikációja, illetve kontrollálása szempontjából a legjobb eredmény a műteti eltávolítástól várható, amelyet reziduális betegség esetén sugárterápia követhet. Köztudott azonban, hogy a sebész beavatkozások következtében mind rövid, mind hosszabb távon komoly mellékhatásokkal kell számolni az utóbbi évtizedben kielemezett morbiditási adatok tükrében. Számos intézet helyezkedett arra az álláspontra, hogy egyre gyakrabban a beteg obszervációját tekintik elsődleges kezelési módnak. Ennek a megközelítésnek az észszerűségét számos, a közelmúltban megjelent tanulmány is alátámasztani látszik. Langerman 43 beteg 47 tumoráról számolt be, amikor az obszerváció átlagos ideje 5 év volt. A beteganyagot 28 CTP-s és 19 VP-s beteg alkotta. A megfigyelési periódus során a tumorok 40%-a változatlan méretű maradt, 38%-uk növekedési tendenciát mutatott, 20%-uk pedig valamelyest zsugorodott. A növekedésnek indult tumorok

átmérője évente átlagosan 2 mm-rel növekedett (38). Ugyanennek az intézetnek egy közelmúltban publikált tanulmánya 16 TJP-ben szenvedő beteg átlagosan 86 hónapig tartó obszervációjáról számolt be. Megállapították, hogy a daganatok 57%-a nem növekedett, viszont az esetek 48%-ában a tumorok átmérője évente átlagosan 0,8 mm-rel lett nagyobb (13). Prasad hasonló tanulmánya 47 TJP-ben szenvedő betegnél a „wait and scan” filozófiát részesítette előnyben és a betegek 79%-ánál a megfigyelési periódusban a daganatok stabilitását vagy regresszióját tapasztalták. A betegség progresszióját természetesen hosszabb követési idővel rendelkező betegeknél figyelték meg (14).

Új agyideg-tüneteket vagy a meglévő agyideg-tünetek progrediálását a betegek obszervációja során 30-33%-ában észlelték (13, 14), amely arány megegyezik a sztereotaktikus radiosebészeten részesültek adataival (15). Az említett tanulmányok konklúziói alátámasztani látszanak azok érvelését, akik az idősebb, számos társbetegséggel terhelt pácienseknél – akik tünetmentesek vagy csak minimális mértékű tünetekről panaszkodnak – a gondos obszervációt részesítik előnyben. Az obszerváció során a rendszeres MRI-val történő követésnek komoly jelentősége van. A képalkotók indikálásának nincs nemzetközileg elfogadott protokollja, de véleményünk szerint észszerűnek látszik, hogy a tünetmentes esetekben évente, az enyhébb vagy súlyosabb tüneteket panaszolóknál pedig 6 havonta történjenek ellenőrző vizsgálatok. Természetesen malignitás gyanúja esetén, vagy jelentős tumorprogresszió észlelésekor, továbbá újonnan megjelenő fájdalom és alsó agyideg-érintettség esetén soron kívüli képalkotó vizsgálatot javasolhatunk.

A fej-nyaki paragangliomák radioterápiája – Érvék és ellenérvék

Korábban már utaltunk rá, hogy a fej-nyaki paragangliomák kezelése során a radioterápia vagy a sztereotaktikus radiosebészet is a kezelési stratégia része lehet. Azokban az esetekben, ahol az agyalap közvetlen közelében elhelyezkedő tumorok sebész kiemelése számos agyideg feláldozását vetíti előre az életminőség kedvezőtlen befolyásolásával, a radioterápia vagy a SRS megfelelő alternatíva lehet (39, 40). Megjegyezzük, hogy az RT-nek számos ellenzője is van, akik szerint ugyan a kezelést követően a stroma zsugorodik, viszont egy idő elteltével a maradék tumor fokozott ütemű növekedésnek indul. Ezt a jelenséget néhány esetben a pécsi klinika gyakorlatában is észleltük (23. ábra) (M. Sanna, személyes közlés).

A SRS elsősorban a 3 cm-nél kisebb átmérőjű fej-nyaki paragangliomák esetében jön szóba. Ezt a kezelési formát sokan azért kedvelik, mert mindössze egyetlen frakcionált besugárzásból áll, ugyanakkor a beteg számára nagyon kényelmes. A cél az, hogy a daganatot célzott módon, egyetlen ablatív sugárdózissal (12,5-15 Gy), a környező lágyrészek megkímélésével állítsuk meg növekedésében.

A Mayo Klinika a közelmúltban számolt be 42 betegük gammakés SRS-sel történő kezelési tapasztalatairól. Tizenkilenc betegük primer kezelést kapott, 23 esetben pedig rekurrens tumort sugárztak be. A daganatok térfogata átlagosan 13,2 cm³ volt, a leadott dózis pedig 14,9 Gy (42). Három év és 7 év elteltével a progressziómentes túlélés egyaránt 100% volt, 10 év elteltével pedig 75%. A kezelést követően a daganatok 31%-a vált kisebbé, 67%-a nem változott, 2% pedig további progressziót mutatott. Újonnan megjelenő agyidegtünet az esetek 15%-ában fordult elő. A primer kezeléssel szemben a vizsgálóknak feltűnt az, hogy rekurrens tumorok esetében az esetek 48%-ában arcidegbénulás, 11%-ában pedig az érintett oldali fül megsüketülése jelentkezett a kezelést követően. A nem egységes kezelési elveket jól szemlél-

teti az, hogy a sugárkezelést számos szerző tartja kitűnő terápiás megoldásnak (43). Ezek a szerzők azzal érvelnek, hogy a kezelés eredményessége ugyanolyan jó, vagy talán még jobb, mint a sebész beavatkozást vagy az SRS-t követően. Érveik közül kihangsúlyozzák, hogy a besugárzás által okozott malignitás és a súlyos komplikációk aránya kevesebb, mint 1%. A kezelés hátránya annak elhúzódó, 5-6 hétig tartó volta. Számos helyen az intenzitásmódult sugárkezelést részesítik előnyben, amikor a beteg 5 hét során 25 frakcióban 45 Gy sugárdózist kap, szignifikáns mértékű morbiditás előidézése nélkül. *Gilbo* egy legutóbbi tanulmányában 131 beteg 156 benignus fej-nyaki paragangliomájának radioterápiájával történt kezeléséről számolt be. A beteg átlagos követési ideje 8,7 év volt (40). Tíz év követési idő után az alábbiakat észlelte: a tumor kontrollált volt (nem mutatott progressziót) az esetek 96%-ában; a tumorspecifikus túlélés 96% volt; a teljes túlélés 72%. Súlyos komplikációt egyetlen betegünkön sem észlelték.

Bilateralis fej-nyaki paragangliomák kezelése

A nyak mindkét oldalán elhelyezkedő paragangliomák eseteiben számos további megfontolás jön szóba. Ezekben az esetekben a háttérben nem ritka a genetikai predispozíció, ennek kapcsán ezekben a betegekben idővel további tumorokra lehet számítani a szervezet távolabbi régióiban is. Ilyen esetekben a genetikai vizsgálat már a kivizsgálás kezdetén indokolt. A kétoldali esetekben a kezelés megtervezésekor az alábbi tényezőket is figyelembe kell venni: előzetes nyaki műtét, illetve RT, a beteg neurológiai státusza és várható élettartama, nyelési funkció állapota és a tüdő kapacitása. A további obszerváció vagy RT olyan esetekben jön szóba, amikor idősebb betegekről van szó nyelési nehézséggel és károsodott légzési funkcióval. A végleges döntést természetesen további tényezők befolyásolhatják: a tumor mérete, típusa és lokalizációja. Ha kétoldali VP van jelen, akkor természetesen a sebész megoldás kontraindikált, hiszen a műtét mindig a nervus vagus átvágásával jár. Azokban az esetekben, amikor sebész kezelés mellett döntünk, célszerű megfontolni a több lépcsőben végzett operációt. Ilyenkor méréselhetjük az agyidegsérülés valamint a cerebrális keringés károsodásának veszélyét. Kétoldali esetekben számos alkalommal jelent nehézséget annak eldöntése, hogy például melyik oldalt operáljuk először. Ezt a kérdést a jelenlegi szakirodalom sem tudja megválaszolni. Észszerűnek tűnik feltérképezni azt, hogy milyen mértékű iatrogén agyideg károsodást okozhatunk. Ha például egy bilaterális esetben a két tumor mérete közötti különbség jelentős, akkor érdemes talán a kisebb oldali tumort először eltávolítani, gondosan ügyelve a következményes agyidegsérülések elkerülésére. Ha ez nem sikerül, akkor a másik oldalon lévő nagyobb tumort célszerű vagy obszerválni és/vagy RT-ban, vagy SRS-ben részesíteni. Azon betegek esetében ahol mindkét tumor kicsi vagy közepes méretű akkor érdemes a sebész beavatkozást először a nagyobb tumor oldalán elvégezni, mivel következményes agyidegsérülés esetében a hátramaradt ellenoldali

kisebb tumor tovább obszerválható, vagy besugározható. Kétoldali CTP-k esetén nem szabad elfeledkeznünk a hemodinamikus instabilitás potenciális veszélyeiről, amelynek magyarázata az, hogy egyszerre kerül eltávolításra az összes carotis baroreceptor, amelyek a keringés dinamikáját egy „feedback” rendszeren keresztül szabályozzák (44, 45). Ilyen esetekben a későbbiekben komoly vérnyomás-kiugrások fordulhatnak elő a baroreflexek károsodása miatt. Ezeknél a betegekben egy további probléma is előfordulhat: ha altatásos műtéten esnek át, akkor viszont a vérnyomásuk alacsonnyá válhat. A későbbiekben a perioperatív ellátás során az altatóorvosnak ezekkel az eshetőségekkel tisztában kell lennie. Hosszú távon ezeknél a betegekben donidin (perifériás és centrális alfa-2 agonista) vagy fenoxibenzamin (alfa-1 és alfa-2 antagonist) adása lehet indokolt (44).

Összességül megállapíthatjuk, hogy kétoldali esetekben a szimultán bilaterális műtét feltétlenül kerülendő és a fentebb részletezett veszélyek miatt legalább az egyik oldalon nem sebész terápia választása tűnik célszerűnek.

A fej-nyaki paragangliomák genetikája

A fej nyaki paragangliomák döntő többsége szoliter jellegű, viszont tudnunk kell, hogy az esetek 10%-ában multiplex paragangliomákkal kell számolni (ezek leggyakoribb formája a bilaterális CTP). Multiplex tumorok esetében 30-50% a valószínűsége annak, hogy egy a családot érintő szindrómával állunk szemben, amelynek öröklődése autoszomális domináns formát mutat. Az érintett családok tagjainál feltétlenül javasolható a fej-nyaki régió szűrővizsgálata MRI segítségével (46). Az elmúlt évtized kutatásai megállapították, hogy a fej-nyaki paragangliomák esetek 1/3-ában a szukcinil-dehidrogenáz enzim termelő gén károsodása áll a háttérben. Ennek a génnek a mutációjára az alábbiak hívhatják tehát fel a figyelmet: pozitív családi anamnézis, korábban phaeochromocytoma előfordulása a betegben vagy családtagjaiban, multifokális paraganglioma, malignussá váló paraganglioma, férfim és 50 éves életkor előtt történő tumor megjelenés (47, 48). A tumorok klinikai megjelenése és a kezelési stratégia felállítására a szukcinil-dehidrogenáz típusától jelentős mértékben függhet. (2. táblázat). Ilyen esetekben feltétlenül javasolt a genetikai vizsgálat, hogy korán felfedezzük az újabb tumorokat, amelyeket aztán minimális morbiditással kezelhetünk (49). A szukcinil-dehidrogenáz enzim termelő gén mutációján felül a sporadikus fej-nyaki paragangliomában szenvedő betegek esetében napjainkig még legalább 5 gén mutációját írták le, de összességében valamilyen genetikai károsodás a sporadikus esetek 50%-ában is előfordulhat (50). A sporadikus előfordulás mellett ezek a tumorok többszörös endokrin neoplasia szindróma (II. A, II. B típus) részei lehetnek, de előfordulhatnak neurofibromatosishoz köthetően és von Hippel-Lindau-szindróma részeként is. A II. A típusú endokrin neoplasia (Sipple-szindróma) a X. kromoszómán a RET protoonkogén mutációját foglalja magában, amelynek következtében medulláris pajzsmirigyrák, phaeochromocytoma, és

2. táblázat: Szukcinil-dehidrogenáz (SD) enzimmutációt követően a fej-nyaki paragangliomák várható penetranciája, multiplex előfordulása, malignitásuk esélye (49, 52)

	SD D (n 164)	SD B (n 129)	SD C (n 38)
Életkor a diagnózis felállításakor (év)	36	37	38
Penetrancia (%)	50% 31 éves korig 86% 50 éves korig	50% 35 éves korig 77% 50 éves korig	nincs adat
Multiplex tumorok (%)	67-74	20-31	9-31
Fej-nyaki paragangliomák (%)	79-98	31-43	88-100
Malignus tumorok (%)	0-3	34-38	0

Rövidítés: SD – szukcinil-dehidrogenáz

a mellékpajzsmirigyek hyperplasiája fordulhat elő. A II. B típusú endokrin neoplasia ugyancsak érinti a RET protoonkogént, azonban a II. A szindrómához képest egy másik ponton. A II. B szindrómában a nyálkahártyából kiinduló neuromák a jellegzetes elváltozások. Összességében multifokális betegség észlelésekor a paragangliomában szenvedő beteg családtagjainak javasoljunk genetikai szűrővizsgálatot elsősorban a VP-k kizárása céljából.

További megfontolások a gyakorlat szempontjából

Ahogy korábban már utaltunk rá, a fej-nyaki paragangliomák kezelési elvei az elmúlt 1,5 évtizedben jelentős fejlődési cikluson mentek keresztül. A részletes fizikális vizsgálat és a családi anamnézis nagy fontossággal bírnak. A képalkotók során törekedjünk arra, hogy a betegeknek angio CT és angio MR egyaránt készüljön. Multifokális tumorok esetén koncentrálnunk a családtagokra is és ne habozzunk genetikai vizsgálatot elrendelni. Ha a családtagok esetében a szukcinil-dehidrogenáz enzimtel termelő gén mutációja kimutatható, akkor teljes testszerte érdemes szűrni az esetleg már növekedésnek indult apró paragangliomákat.

Nem egységes az irodalom a nem sebészeti jellegű kezeléseket illetően: a sugárkezelés hívei úgy tűnik, hogy inkább rövidtávú eredményekre alapozzák véleményüket, míg ellenzői a betegek hosszú távú követése során észlelt kedvezőtlen tapasztalataikat hangsúlyozzák. Valamennyi esetben célszerűnek látszik, hogy a végső kezelési tervet számos szakma szakértőinek bevonásával hozzuk meg. Vegyük figyelembe a fej-nyak sebész, az otoneurológus, az érsebész, az idegsebész, az onkológus, a sugárterapeuta, a patológus, a neuroradiológus, és a beszédterapeuta véleményét is. Meg kell állapítanunk, hogy egyértelmű iránymutatást adó algoritmusok fej-nyaki paragangliomákra vonatkozóan nem léteznek. A végső kezelési terv megállapításánál mindig gondoljunk a beteg kronológiai korára, az egyidejűleg fennálló egyéb betegségeire, a korábbi kezelési stratégiákra, az újabb tumorok kialakulásának lehetőségeire és az esetleg már fennálló nyelési nehézség meglétére. A kezelési stratégia felállításába vonjuk be a beteget és annak közeli családtagjait is. A fej-nyaki paragangliomák sebészeti eltávolítása mellett szól a beteg fiatal kora, a tumor kicsi vagy közepes mérete (pl. CTP-tumorok esetén kisebb, mint 5 cm átmérő). TJP-k esetén feltétlenül vegyük figyelembe a műtét által okozott morbiditást várható mértékét.

Ugyancsak a sebészeti megoldást választjuk akkor is, ha szekretáló tumorokkal állunk szemben, ha felmerül a malignitás gyanúja, vagy ha további sugárkezelés lehetősége ellenjavallt. A daganatok egy jelentős részében a gondos obszerváció észszerű opciónak tűnik, ilyenkor tünetmentes esetekben évente, tünetek esetén pedig fél évente kontrolláljuk a beteget és képalkotó vizsgálatokat is rendelünk el.

Amennyiben a tumorok progressziót mutatnak vagy újabb és újabb agyideg-tünetek jelennek meg, akkor SRS vagy RT mérlegelése jön szóba. A felvázolt kezelési elvek betartásával elkerülhetjük a szükségtelen morbiditást okozását, mindemellett betegeinknek megfelelő életminőséget biztosíthatunk.

Tekintettel arra, hogy viszonylag ritkán észlelt tumorokról van szó, a jövőben prospektív tanulmányokban, számos intézet bevonásával Magyarországon is célszerű lenne tovább vizsgálni ezeknek a daganatoknak a viselkedését. Az ismeretek gyarapodásával információt gyűjtünk arról, hogy melyik típusú tumorok progrediálnak, melyek azok, ahol ismételt kiújulásra számíthatunk, hogy viselkednek a multifokális daganatok. Ha ezeket az elveket betartjuk, akkor sokkal több ütközés lesz a kezünkben a családtagokkal lefolytatott beszélgetések során az optimális kezelési stratégia kiválasztásához.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők ezúton fejezik ki köszönetüket Bölcsföldi T. Barbara V. éves orvostanhallgatójának a sémák ábrák elkészítésében nyújtott értékes segítségért.

Irodalom

- Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 845–862.
- Myssiorek D. Head and neck paragangliomas: an overview. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 829–836.
- Hallett JWJ, Nora ID, Holler LH, Cherry KJJ, Pailorero PC. Trends in neurovascular complications of surgical management for carotid body and cervical paragangliomas: a fifty-year experience with 153 tumors. *J Vasc Surg* 1998; 7: 284–291.
- Westerband A, Hunter GC, Cintora I, et al. Current trends in the detection and management of carotid body tumors. *J Vasc Surg* 1998; 28: 84–92.
- van der Mey AG, Jansen JC, van Baalen JM. Management of carotid body tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 907–924.
- Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, et al. 18F-DOPA positron emission tomography for the detection of glomus tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 689–694.
- Brink I, Hoegerle S, Klisch J, Bley TA. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam Cancer* 2005; 4: 61–68.
- Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EGJ. Carotid body tumor (chemodectoma): clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg* 1971; 122: 732–739.
- Lim JY, Kim J, Kim SH, et al. Surgical treatment of carotid body paragangliomas: outcomes and complications according to the shamblin classification. *Din Exp Otorhinolaryngol* 2010; 3: 91–95.
- Kruger AJ, Walker PJ, Foster WJ, Jenkins JS, Boyne NS, Jenkins J. Important observations made managing carotid body tumors during a 25-year experience. *J Vasc Surg* 2010; 52: 1518–1523.
- Del Guercio L, Naresse D, Ferrara D, Buttrico L, Padricelli A, Porcellini M. Carotid and vagal body paragangliomas. *Transl Med UniSa* 2013; 6: 11–15.
- Papasprou K, Mewes T, Rossmann H, et al. Head and neck paragangliomas: report of 175 patients (1989–2010). *Head Neck* 2012; 34: 632–637.
- Carlson ML, Sweeney AD, Wana GB, Netteville JL, Haynes DS. Natural history of glomus jugulare: a review of 16 tumors managed with primary observation. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: 98–105.
- Prasad SC, Mimouni HA, D'Orazio F, et al. The role of wait and scan and the efficacy of radiotherapy in the treatment of temporal bone paragangliomas. *Otol Neurotol* 2014; 35: 922–931.
- Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AG, Awinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer* 2000; 88: 2811–2816.
- Kasper GC, Welling RE, Wladis AR, et al. A multidisciplinary approach to carotid paragangliomas. *Vase Endovascular Surg* 2006; 40: 467–474.
- Halpern VJ, Cohen JR. Management of the carotid artery in paraganglioma surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 983–991.
- Arts HA, Fagan PA. Vagal body tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991; 105: 78–85.
- Netteville JL, Jackson G, Miller FR, Wanmaker JR, Glasscock ME. Vagal paraganglioma: a review of 46 patients treated during a 20 year period. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 124(10): 1133–1140.
- Suarez C, Rodrigo JF, Bodeker CC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: systematic study of management with surgery or radiotherapy. *Head Neck* 2013; 35(8): 1195–1204.
- Sniezek JC, Netteville JL, Sabri AN. Vagal paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 925–939.
- Leonetti JP, Brackmann DE, Prass RL. Improved preservation of facial nerve function in the infratemporal approach to the skull base. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 101: 74–78.
- Wana GB, Sweeney AD, Haynes DS, Carlson ML. Contemporary management of jugular paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am* 2015; 48: 331–341.
- Wana GB, Sweeney AD, Carlson ML, et al. Subtotal resection for management of large jugular paragangliomas with functional lower cranial nerves. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 151: 991–995.
- Kunzel J, Kro H, Hornung J, Koch M, et al. Function preserving therapy for jugulotympanic paragangliomas: a retrospective analysis from 2000 to 2010. *Laryngoscope* 2012; 122: 1545–1551.
- Willen SN, Einstein DB, Maciunas RJ, Megerian CA. Treatment of glomus jugulare tumors in patients with advanced age: planned limited surgical resection followed by staged gamma knife radiosurgery. A preliminary report. *Otol Neurotol* 2005; 26: 1229–1234.

27. Miller JP, Semaan M, Einstein D, Megerian CA, Maciunas RJ. Staged gamma knife radiosurgery after tailored surgical resection: a novel treatment paradigm for glomus jugulare tumors. *Stereotact Funct Neurosurg* 2009; 87: 31–36.
28. Ivan ME, Sughrue ME, Clark AJ, et al. A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors. *J Neurosurg* 2011; 114: 1299–1305.
29. Chun SG, Nedzi LA, Choe KS, et al. A retrospective analysis of tumor volumetric responses to five-fraction stereotactic radiotherapy for paragangliomas of the head and neck (glomus tumors). *Stereotact Funct Neurosurg* 2014; 92: 153–159.
30. Sugawara Y, Kikuchi T, Ueda T, et al. Usefulness of brain SPECT to evaluate brain tolerance and hemodynamic changes during temporary balloon occlusion test and after permanent carotid occlusion. *J Nucl Med* 2002; 43: 1616–1623.
31. Linskey ME, Jungreis CA, Yonas H, et al. Stroke risk after abrupt internal carotid artery sacrifice: accuracy of preoperative assessment with balloon test occlusion and stable xenon-enhanced CT. *Am J Neuroradiol* 1994; 15: 829–843.
32. Gaynor BG, Elhammady MS, Jethanamest D, Angeli SI, Aziz- Sultan MA. Incidence of cranial nerve palsy after preoperative embolization of glomus jugulare tumors using Onyx. *J Neurosurg* 2014; 120: 377–381.
33. Kadakia S, Koss S, Isseroff TF, Holliday RA, Kim AH. Facial nerve paralysis after pre-operative embolization of a paraganglioma. *Am J Otolaryngol* 2015; 36: 90–92.
34. Gartrell BC, Hansen MR, Gantz BJ, et al. Facial and lower cranial neuropathies after preoperative embolization of jugular foramen lesions with ethylene vinyl alcohol. *Otol Neurotol* 2012; 33: 1270–1275.
35. Power AH, Bower TC, Kasperbauer J, et al. Impact of preoperative embolization on outcomes of carotid body tumor resections. *J Vasc Surg* 2012; 56: 979–989.
36. Little VR, Reilly LM, Ramos TK. Preoperative embolization of carotid body tumors: when is it appropriate? *Ann Vasc Surg* 1996; 10: 464–468.
37. Wiegand S, Kureck I, Chapot R, et al. Early side effects after embolization of a carotid body tumor using Onyx. *J Vasc Surg* 2010; 52: 742–745.
38. Langerman A, Athavale SM, Rangarajan SV, Sinard RJ, Netterville JL. Natural history of cervical paragangliomas: outcomes of observation of 43 patients. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 138: 341–345.
39. 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: 1431–1438.
40. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, et al. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: a 45-year experience. *Cancer* 2014; 120: 3738–3743.
41. Sager Q, Dincoglan F, Beyzadeoglu M. Stereotactic radiosurgery of glomus jugulare tumors: current concepts, recent advances and future perspectives. *CNS Oncol* 2015; 4: 105–114.
42. Pollock BE. Stereotactic radiosurgery in patients with glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus* 2004; 17: E10.
43. Huy PT, Kania R, Duet M, Dessard-Diana B, Mazeran JJ, Benhamed R. Evolving concepts in the management of jugular paraganglioma: a comparison of radiotherapy and surgery in 88 cases. *Skull Base* 2009; 19: 83–91.
44. De Toma G, Nicolanti V, Plocco M, et al. Baroreflex failure syndrome after bilateral excision of carotid body tumors: an underestimated problem. *J Vasc Surg* 2000; 31: 806–810.
45. Gur I, Katz S. Baroreceptor failure syndrome after bilateral carotid body tumor surgery. *Ann Vasc Surg* 2010; 24: 1138.
46. Netterville JL, Reilly KM, Robertson D, Reiber ME, Armstrong WB, Childs P. Carotid body tumors: a review of 30 patients with 46 tumors. *Laryngoscope* 1995; 105: 115–126.
47. Piccini V, Rapizzi E, Bacca A, et al. Head and neck paragangliomas: genetic spectrum and clinical variability in 79 consecutive patients. *Endocr Relat Cancer* 2012; 19: 149–155.
48. Eric Z, Rybicki L, Peczkowska M, et al. Clinical predictors and algorithm for the genetic diagnosis of pheochromocytoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 6378–6385.
49. Martin TP, Irving RM, Maher ER. The genetics of paragangliomas: a review. *Clin Otolaryngol* 2007; 32: 7–11.
50. Gimenez-Roqueplo AP, Dahia PL, Robledo M. An update on the genetics of paraganglioma, pheochromocytoma, and associated hereditary syndromes. *Horm Metab Res* 2012; 44: 328–333.
51. Myssiorek D, Ferlito A, Silver CE, et al. Screening for familial paragangliomas. *Oral Oncol* 2008; 44: 532–537.
52. Burnichon N, Rohmer V, Amar L, et al. The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 2817–2827.