

CRANIOCERVIKALE PARAGANGLIOMER
- OVERSIKTSARTIKKEL OG GJENNOMGANG AV
PASIENTMATERIALE

Prosjektoppgave ved stud.med Mohammad Usman Rana, Universitetet i
Oslo og Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet.

E-post: m.u.rana@studmed.uio.no

Oktober 2009

INDEX

	Side
Abstract	3
Introduksjon	4
Diagnostikk	10
Behandling	14
Materiale og metodikk	20
Resultater	21
Diskusjon	27
Konklusjon	31
Referanser	32

CRANIOCERVIKALE PARAGANGLIOMER

- OVERSIKTSARTIKKEL OG GJENNOMGANG AV

PASIENTMATERIALE

Mohammad Usman Rana, stud.med¹ og Terje Osnes, M.D, PhD²

ABSTRACT

Introduksjon. Craniocervikale paragangliomer er en sjelden tilstand. Disse paragangliomene finnes oftest i carotis-legemet, mellomøret og i forløpet til n.vagus. Den overveldende majoriteten av disse er benigne.

Materiale og metode. Pasientmaterialet består av totalt 39 pasienter. I løpet av perioden 1985-2009 ble 36 pasienter behandlet for craniocervikale paragangliomer på Rikshospitalet. I tillegg er 3 pasienter i pasientmaterialet behandlet ved Ullevål Universitetssykehus. Totalt hadde disse pasientene 46 tumorer. I pasientmaterialet fantes det 27 kvinner og 12 menn, sex:ratio 2,25:1. Det var 19 carotis-legeme-paragangliomer, 12 jugulære paragangliomer, 9 tympaniske paragangliomer, 2 vagale paragangliomer, 2 paragangliomer i gl.thyroidea, 1 paragangliom i gl.parotis og 1 paragangliom i larynx.

Mål. Målet med dette retrospektive studiet og gjennomgangen av litteraturen er evaluering av diagnostikk, radiologisk utredning og behandling av paragangliomer i ØNH-området.

Resultater. Median alder for alle pasienter var ved diagnosetidspunkt 52 år. Fem av pasientene (12,8 prosent) hadde multiple tumorer mens tre av pasientene (7,7 prosent) hadde familiære paragangliomer. Tre av de totalt 46 tumorene var maligne (6,5 prosent). Preoperativt var det 8 pasienter i pasientmaterialet som hadde affeksjon av hjernenervene (20,5 prosent), med klar overvekt gjaldt dette pasienter med jugulære paragangliomer. Postoperativt forelå det hos 10 av de totalt 25 pasientene (40,0 prosent) som ble gjenstand for kirurgi affeksjon av hjernenerver. 8 pasienter hadde postoperativ affeksjon av n.vagus, og var den hyppigste postoperative hjernenerveaffeksjon. Av de 46 tumorene i pasientmaterialet ble 25 operert (54,3 prosent), 18 ble bestrålt (39,1 prosent) og 6 ble i utgangspunktet funnet egnet til ekspektans (13,0 prosent).

Konklusjon. Behandlingsmodalitet avgjøres av antallet paragangliomer hver pasient har; lokalisasjon; risiko for hjernenerveskader; komorbiditet og alder. Målet er å unngå nevrovaskulær morbiditet, begrense tumorvekst og affeksjon av hjernenerver. Stråling kan i tilfeller være likeverdig med kirurgi, men kirurgi foretrekkes ved solitære paragangliomer, fravær av alvorlig komorbiditet og ved lite sannsynlighet for affeksjon av hjernenerver under kirurgi. Genetisk testing bør vurderes hos pasienter med ØNH-paragangliomer. Nye radiologiske utredningsmåter som fluorodopa-PET bør vurderes.

¹ Universitetet i Oslo og Rikshospitalet, Norge

² Universitetet i Oslo og Rikshospitalet, Norge

INTRODUKSJON

Alle tumorer som har sin opprinnelse i det neuroendokrine paraganglionsystemet i kroppen kalles definisjonsmessig paragangliomer. Et tradisjonsbundet unntak i dette henseendet er tumorer med utgangspunkt i paraganglion-vevet i binyremargen, som oftest karakteriseres som feokromocytomer. Paragangliomer er overveldende benigne (1).

Craniocervikale paragangliomer er svært sjeldne. Vanligste lokalisasjoner i ØNH-området er carotis-legemet, i mellomøret og n. vagus. Paragangliomene kan ha ulike presentasjonsformer, men de hyppigste symptomene er tumor colli og symptomer fra øret. Radiologiske undersøkelser er nødvendig for å stille diagnosen. Generelt er kirurgi den foretrukne behandlingsmetoden og er kurativt. Imidlertid er stråling et godt alternativ.

Denne oversiktsartikkelen vil ta for seg paragangliomer i ØNH-regionen, og det vil legges vekt på klinikk, diagnostikk og behandlingsmodaliteter.

PARAGANGLION-SYSTEMETS ANATOMI OG FYSIOLOGI

Paraganglionsystemet er viktig i fosterlivet inntil dannelsen av binyremargen som skal tjene som katekolaminprodusent (2). Katekolaminer er aminer som fungerer som neurotransmittere og hormoner. Adrenalin og noradrenalin er viktige katekolaminer. Paraganglion-celle oppstår fra neurallisten i fosterlivet (3).

Mesteparten av paraganglion-vevet, bortsett fra binyremargen, degenereres etter fødselen. Noen paraganglier, i tillegg til binyremargen, fortsetter imidlertid å eksistere etter fødselen (2).

Paragangliene utenfor binyremargen deles i to hovedkategorier: Den ene typen er relatert til parasymptikus mens den andre typen er forbundet med symptikus. Paragangliene tilknyttet parasymptikus forekommer primært i hode, hals og mediastinum, er som regel non-chromaffine og har en kjemoreseptor-funksjon. Sympatiske paraganglier er lokalisert til retroperitoneum og langs aorta, er chromaffine og representerer sannsynligvis paralleller til

binyremargen med katekolaminutskillelse som funksjon. I tillegg kan det i tilfeller finnes små paraganglier ved steder som blæren, prostata og galleblæren (1).

Mikroskopisk består paragangliene av to typer celler: hovedceller med katekolamininnholdende granula som viktigste bestanddel og støtteceller som omgir hovedcellene. Dette celle-arrangementet i paragangliene er som veldefinerte nøster og kalles ”Zellballen” (celleballer) (1). Paraganglier har en rik mikrovaskularisering som tilrettelegger for sekresjon til blodbanen (2).

NOMENKLATUR

Tidligere eksisterte det en forvirring angående navnsetting av tumorer med utgangspunkt i paragangliene. Årsaken var at tumorene hadde identisk patologi men ble funnet ved ulike lokalisasjoner i kroppen, der paraganglionsystemet finnes. Dette ga opphav til navn som glomus tumor, glomus tympanicum, chemodektomer, nonchromaffine tumorer og carotis legeme-tumorer (3).

Senere, i 1974, ble det lansert et system for navnsettingen, hvor det overordnet ble skilt mellom adrenale og ikke-adrenale tumorer utgående fra paraganglier. På det nåværende tidspunkt betegnes de ikke-adrenale tumorene som paragangliomer, og får videre et tillegg basert på anatomisk lokalisasjon – eksempelvis ”carotis paragangliom”. Men siden begrepene ”carotis legeme-tumor”, ”glomus jugulare” og ”glomus tympanicum” er såpass innarbeidet, brukes disse fremdeles. For øvrig kalles katekolamin-produserende paragangliomer hormonproduserende, noe som er sjeldent blant de ikke-adrenale paragangliomene (3).

GENETIKK

Paragangliomer kan ramme tilfeldig, men det finnes også familiære former av paragangliomer. Estimaten på prosentandel av ØNH-paragangliomer med positiv familiehistorie varierer, fra 9,5 prosent i en undersøkelse til 25 prosent i en annen (4). Ifølge Boedeker og medarbeidere har om lag 30 prosent av pasientene med tilsynelatende sporadiske craniocervikale paragangliomer en kjønnsцелеmutasjon (5).

Oppimot 80 prosent av de familiære formene er multisentriske, det vil si at tumorer oppstår fra ulike paraganglier samtidig. Til sammenligning er det kun 10-20 prosent av de sporadiske og ikke-familiære tilfellene hvor det samme sees (6).

I det siste tiåret har det vært stor fremgang i kartleggingen av genetiske årsaker til craniocervikale paragangliomer. I 2000 ble en genetisk kjønnscelemutasjon i succinate dehydrogenase subenhet D (SDHD) funnet og relatert til familært paragangliom. Etter hvert har to andre kjønnscelemutasjoner blitt identifisert i SDHB og SDHC. Fire ulike familiære paragangliomsyndromer er relatert til kjønnscelemutasjoner – PGL1 (forårsaket av mutasjon i SDHD-genet), PGL2 (genet ikke fullstendig identifisert), PGL3 (forårsaket av mutasjon i SDHC-genet) og PGL4 (forårsaket av mutasjon i SDHB-genet). PGL1 og PGL2 er ikke-hormonproduserende paragangliomsyndromer og arves autosomt dominant med maternal imprinting, og har derfor kun penetrans når det arves paternalt. Benigne paragangliomer uten feokromocytomer er typisk for syndromet PGL3, og arves autosomt dominant. PGL4 har autosomal dominant arv og kjennetegnes stort sett av feokromocytomer og sjeldnere parasympatiske paragangliomer. De parasympatiske paragangliomene i PGL4 er kjennetegnet av multisentriske tumorer og malign transformasjon. Genetisk testing anbefales av Boedeker og medarbeidere hos alle med paragangliomer i ØNH-området, ettersom det viser seg at omtrent 30 prosent av alle med tilsynelatende sporadiske ØNH-paragangliomer er forårsaket av kjønnscelemutasjon i SDHB-, SDHC – eller SDHD-genet (5, 7, 8).

Dessuten kan paragangliomer oppstå som et ledd i syndromer som von Hippel-Lindau sykdom, multippel endokrin neoplasi type 2 og neurofibromatose type 1 (4).

STATISTIKK, FOREKOMST OG EPIDEMIOLOGI

	TYPE ØNH-PARAGANGLIOM	ANDEL AV ØNH-PARAGANGLIOMER	MALIGNITET
1.	Carotis-legeme	60 prosent	6 prosent
2.	Jugolotympanisk	Usikkert	2-4 prosent
3.	Vagalt	5 prosent	16-19 prosent

Tabell 1. De tre hovedtypene ØNH-paragangliomer rangert med fallende hyppighet (6, 9).

Omtrent 90 prosent av alle paragangliomene er å finne i binyremargen, det vil si feokromocytomer. Av de resterende 10 prosent oppstår 85 prosent i abdomen, 12 prosent i thorax og 3 prosent i hode - og halsområdet (2).

ØNH-paragangliomer er en sjeldent forekommende tilstand. De utgjør 0,6 prosent av alle hode – og halstumor og 0,03 prosent av alle tumorer uansett anatomisk lokalisasjon (6).

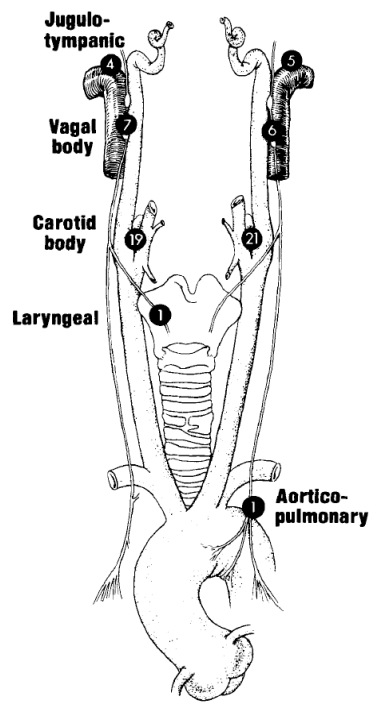
Av ØNH-paragangliomer er carotis legeme-paragangliomer hyppigst forekommende, etterfulgt av jugolotympaniske, vagale og andre svært sjeldne lokalisasjoner som larynx, pharynx, sinonasalt og glandula thyroidea (3, 6). Pellitteri og medarbeidere opererer med tall som viser at 60 prosent av ØNH-paragangliomene er carotis legeme-paragangliomer, mens 5 prosent er vagale (9). Paragangliomer i hode – og halsområdet presenterer seg ofte ved middelaldrende alder og er to til tre ganger hyppigere hos kvinner som hos menn (6, 10).

Carotis legeme-paragangliomer utgår fra carotis-legemet er lokalisert til bifurkaturen til a.carotis communis og har funksjon som kjemoreseptor. Kjemoreseptor-aktiviteten er følsom for forandringer i PaO₂, PaCO₂, pH og blodgjennomstrømning. Carotis-legemet reagerer på hypoksi og induserer en økning i ventilasjonsraten og hjerterefrekvensen ved å stimulere det sentrale respirasjonssenteret.

Jugolotympaniske paragangliomer er tumorer i mellomøret. Jugolotympaniske paragangliomer er de nest hyppigste paragangliomer i ØNH-sammheng. Kvinner er 4-6 ganger oftere rammet enn menn (9). Paragangliomer som oppstår i foramen jugulare, utgående fra den aurikulære grenen til n. vagus eller den tympaniske grenen til n. glossopharyngeus, kalles glomus jugulare-tumorer (11). Glomus jugulare-tumorer finnes hyppigst på bulbus venae jugulare i skallebasis (12). Tympaniske paragangliomer, også benevnt som glomus tympanicum, defineres som tumorer som oppstår i mellomøret og utgår fra den tympaniske grenen til n. glossopharyngeus i nærheten av det cochleare promontorium (11).

Vagale paragangliomer er svært sjeldne og kan oppstå i hele n.vagus sitt forløp, men hyppigst forekommer de i gangliom nodosum (11). Dette gangliet er lokalisert rett under skallebasis. Vagale paragangliomer er som tidligere nevnt den sjeldneste av de tre primære ØNH-

paragangliomene og det er nevnt kun omtrent 200 tilfeller i litteraturen (13). Kvinner i femte og sjette dekadere rammes oftest (11).



Figuren viser ulike lokalisasjoner for ØNH-paragangliomer (10).

Det diskuteres om det er økt forekomst av paragangliomer i ØNH-regionen hos mennesker som bor over 2000 meter over havet, grunnet langvarig eksponering for hypoksi (14). ØNH-paragangliomer, særlig carotis legeme-paragangliomer, er omtrent 10 ganger mer frekvente hos personer som bor høyt sammenlignet med personer som bor på høyde med vannet (1).

MALIGNITET

I et paragangliom-øyemed eksisterer det ikke noen veldefinerte histologiske kriterier for å skille benigne tumorer fra maligne. Det foregår en diskusjon i miljøet om hvilke faktorer som skal avgjøre om det er grunnlag for karakteristikken malign. Noen har foreslått histologiske markører som en måte å differensiere mellom maligne og benigne paragangliomer, mens andre har foreslått rask og aggressiv vekst av paragangliomer som et tegn på malignitet. Imidlertid har ikke disse forslagene blitt anerkjent eller blitt godtatt (3, 6).

Regelen for å klassifisere maligne paragangliomer per i dag er beviselig metastasering til ikke-nevroendokrint vev, som hyppigst er cervikale lymfeknuter eller mer fjerntliggende lokalisasjoner som lunge, lever og hud (15).

Når det gjelder ØNH-paragangliomer sett under ett, regnes mindre enn 10 prosent av tumorene som maligne betraktet med den ovennevnte definisjon (6). De vagale paragangliomene ser ut til å være mest maligne med 16-19 prosent malignitet, mens omtrent 6 prosent av carotis legeme-tumorene og 2-4 prosent av de jugolotympaniske er maligne (6).

DIAGNOSTIKK, ØNH- PARAGANGLIOMER

Beskrivelsen av diagnostikken tar for seg de dominerende typene ØNH-paragangliomer, det vil si carotis-legeme-paragangliomer, jugolotympaniske paragangliomer og vagale paragangliomer.

SYMPTOMER

Lateral tumor colli, hørselsymptomer og symptomer etter påvirkning av hjernenerver er de hyppigste symptomene forårsaket av paragangliomer i ØNH-området.

Ved carotis-legeme-paragangliomer er det første symptomet pasienten oftest merker en langsomt voksende tumor på lateralsiden av halsen (9). I tillegg kan det ved store carotis legeme-paragangliomer foreligge påvirkning av omkringliggende hjernenerver, og gi symptomer fra redusert funksjon i eksempelvis n.vagus og n.hypoglossus (9). Pasienten kan også ha merket at tumormassen er pulserende eller avgir en stenotisk lyd (9). Siden katakolaminutskillende carotis legeme-tumorer er ytterst sjeldne (16), er symptomer som hjertebank og svetting uvanlig. Symptomene varer ofte i 1-5 år før diagnosen stilles (9).

Jugolotympaniske paragangliomer er langsomtvoksende og symptomene viser seg ofte når tumoren er av betydelig størrelse. Det hyppigst forekommende første symptom ved jugolotympaniske paragangliomer er pulserende tinnitus (80 prosent) etterfulgt av hørselstap (60 prosent) (17). Jugolotympaniske tumorer er langsomtvoksende og symptomene viser seg når tumoren er i fremskridet tilstand. For øvrig kan det være symptomer fra VII.-XII. hjernenerve (18). Samtidig paralyse av IX.-XI. hjernenerve kalles foramen jugulare syndrom.

Ved vagale paragangliomer er det vanligste debutsymptom en smerteløs lateral tumor colli, av og til sammen med dysfagi og heshet (11).

Netterville og medarbeidere har beskrevet symptomatologien til 46 pasienter med vagale paragangliomer slik: Tumor colli hyppigst (n=22), etterfulgt av pulserende tinnitus (n=18), pharyngeal masse (n=18), heshet (n=17), hørselstap (n=7) og dysfagi (n=5) (13).

TYPE PARAGANGLIOM	HOVEDSYMPTOM
Carotis-legeme	Lateral tumor colli
Jugulotympanisk	Tinnitus/hørselstap
Vagalt	Lateral tumor colli

Tabell 2. Viser hovedsymptomer ved de ulike ØNH-paragangliome (9, 17, 13).

KLINISK EVALUERING, UNDERSØKELSE OG FUNN

Hvis det er mistanke om paragangliom i ØNH-regionen, er det anamnestisk sentralt å få frem eventuelle tilfeller av ØNH-tumorer i familien og tenke differensialdiagnostisk med hensyn til laterale halstumorer, hørselssymptomer og heshet (9). Det er ikke minst svært betydningsfullt å foreta en nevrologisk undersøkelse med vekt på hjernenerver.

Ved carotis legeme-paragangliomer viser den kliniske undersøkelsen ofte en gummiaktig, fast elastisk og uøm tumor ved den fremre avgrensingen til m.sternocleidomastoideus (19). Tumoren har det såkalte Fontaines tegn, det vil si at tumoren er mer bevegelig horisontalt enn vertikalt (19). I tillegg kan tumoren pulsere. I omtrent 10 prosent av tilfellene avsløres frembukning av den oropharyngeale veggen (9).

Jugulotympaniske paragangliomer presenterer seg undersøkelsesmessig klassisk som en blåaktig og pulserende masse bak trommehinnen (18). I tillegg kan det oppdages hørselsnedsettelse av konduktiv karakter (20).

Vagale paragangliomer er ofte å finne bak kjejevinkelen, angulus mandibula (11).

SUPPLERENDE UNDERSØKELSER

Radiologi er en nødvendighet for å stille diagnosen paragangliom. Alternativene er ultralyd, CT, MR og MR angio. Digital subtraksjons-angiografi (DSA-angiografi) ansees nå for å være en mindre aktuell radiologisk undersøkelse, men har tidligere blitt ansett for å være

gullstandarden. Finnålsbiopsi er ikke indisert på grunn av lokalisasjonen og den rike vaskulariseringen ved paragangliomer.

Ultralyd, B-mode, er første trinn i den radiologiske undersøkelsen av en lateral tumor colli (21). Og ifølge Stoeckli og medarbeidere kan ultralyd i kombinasjon med farge Doppler og klinisk undersøkelse gi en presis diagnostikk av et carotis legeme-paragangliom, men ikke av vagale paragangliomer (21). Pellitteri og medarbeidere konkluderer imidlertid med at for den eksakte vurdering og det videre behandlingsopplegg er det essensielt med ytterligere radiologiske undersøkelser som MR og CT (9).

MR er den viktigste radiologiske undersøkelsen for evalueringen av carotis legeme-tumorer og vagale paragangliomer. MR definerer tumoren i relasjon til det omkringliggende bløtvevet (9). Paragangliomer gir vanligst et hyperintensit signal på T2-vektet MR, og T1-vektet MR gir kontrastopptak (22).

MR har en sentral plass også i utredningen av jugulotympaniske tumorer (22). I tillegg kan CT være viktig for å evaluere graden av beninvasjon ved jugulotympaniske tumorer, noe CT er et bedre verktøy til enn MR (9).

MR angiografi er et enda mer presist verktøy for diagnostikk av craniocervikale paragangliomer. MR angiografi er på vei til å overta som gullstandard i diagnostikk av paragangliomer etter DSA-angiografi. MR angiografi bør rutinemessig bli brukt for mistenkte paragangliomer og andre lesjoner i skallebasis (23).

Det fremtidige innenfor radiologiske diagnostikk av paragangliomer er ifølge forfattere PET (24). Havekes og medarbeidere anbefaler PET-scanning med [18F]-DOPA eller [18F]-FDA for å diagnostisere ikke-adrenale paragangliomer (25). I en studie med 17 pasienter hadde [18F]-DOPA PET både en spesifisitet og sensitivitet på 100 prosent. Men hos pasienter med SDHB-kjønnscelemutasjons-relaterte paragangliomer, bør ikke [18F]-DOPA PET brukes, grunnet unøyaktighet. De anbefaler også en helkropps-scanning med PET for pasienter med paragangliomer. Med tanke på den høye andel familiære paragangliomer, kan helkropps-scanning oppdage asymptomatiske, multifokale eller metastatiske paragangliomer. I tillegg kan ekstremt små ikke-adrenale paragangliomer oppdages av slik helkropps-PET-scanning (25).

Hva angår biokjemisk aktivitet med katekolaminuskillelse, er de fleste forskere enige om at undersøkelse av biokjemisk aktivitet bør søkes kun hvis pasienten har symptomer på dette, ettersom kun 1-3 prosent av paragangliomene i ØNH-området regnes for å være hormonproduserende (3). Det er først og fremst pasienter med symptomer som hodepine, økt svetting, palpitasjoner og funn som høyt blodtrykk og takykardi som bør få en uredning av biokjemisk aktivitet (3).

TYPE PARAGANGLIOM	RADIOLOGISK U.S.
Carotis-legeme	Ultralyd, MR og MR angio. PET?
Jugulotympanisk	CT, MR og MR angio. PET?
Vagalt	MR og MR angio. PET?

Tabell 3. Viser de viktigste radiologiske undersøkelser ved de ulike ØNH-paragangliome (3, 9, 21, 22, 25).

DIFFERENSIALDIAGNOSER

Differensialdiagnose ved en lateral tumor colli er følgende: lymfadenopatier, spyttkjerteltumorer, metastaser, nevrogene tumorer, a.carotis communis-aneurysmer og lateral halscyste (18).

BEHANDLING

Følgende punkter er viktig å ta med i vurdering før slutningen om behandling og hvilken type behandling skal iverksettes ved ØNH-paragangliomer:

- pasientens alder og helsetilstand
- tumors lokalisasjon og størrelse
- sjansen for behandlingsrelatert morbiditet
- om det foreligger biokjemisk aktivitet (9)

Pellitteri og medarbeidere anser ikke umiddelbar behandling som nødvendig hvis det ikke foreligger katekolaminutskillelse (9). De som ikke kan behandles, kan observeres med regelmessig MR, og denne tilnærmingen er særlig aktuell hos eldre, pasienter med komorbiditet eller pasienter med multisentriske tumorer som løper en risiko med hensyn til hjernenerveskade etter kirugi (26).

Behandlingsmulighetene for ØNH-paragangliomer er disse: kirurgisk reseksjon, endovaskulær embolisering, konvensjonell strålingsbehandling, stereotaktisk radiokirugi eller en kombinasjon av disse (12). Ved kirurgi er radikal reseksjon målet (26).

I behandlingstilnærmingen bør det være et tverrfaglig team for å ivareta pasienten på en adekvat måte. Teamet bør bestå av hode-hals-kirurger og radiologer. I tillegg kan en karkirurg være sentral grunnet den høye vaskulariseringen til paragangliomene. Postoperativt bør det være et samarbeid med tale – og svelgeeksperter hvis det foreligger hjernerve-utfall.

Paragangliom-pasienter med en positiv familiehistorie henvises til genetiker (9).

BEHANDLING OG BEHANDLINGSRESULTATER AV CAROTIS LEGEME-PARAGANGLIOMER

I 1971 ble Shamblin-klassifikasjonen av carotis legeme-paragangliomer beskrevet. Denne klassifikasjonen beskriver graden av tumors nærhet til carotis-arteriene. Shamblin grad I betyr at tumor er minimalt adeherent til carotis-arterien, grad II betyr at den er assosiert med

arterien og grad III uttrykker en intim assosiasjon til carotis-arterien og som krever arteriell rekonstruksjon (27).

Total kirurgisk reseksjon er den optimale behandling av carotis-legeme-tumorer (28). Flesteparten av forfattere forfekter at kirurgi er behandlingsformen for majoriteten av pasientene (18).

Dog må det poengteres at kirurgisk behandling har vært noe kontroversielt tidligere grunnet det lave malignitetspotensialet til carotis-legeme-paragangliomer, samtidig som det foreligger rapporter på relativt hyppige kirurgiske komplikasjoner (28). Men i takt med utviklingen til moderne kirurgi på området har mortalitetsraten ved carotis-legeme-paragangliomer falt til 1-2 prosent (28), men gjennomsnittlig operativ morbiditetsrate på 40 prosent er fortsatt høyt, bestående av hjernenerve-skade (særlig hjernenerve IX, X og XI) og cerebrovaskulære hendelser (11, 28).

Etter radikal kirurgisk reseksjon rapporteres lokal tumorkontroll oppnådd i 89-100 prosent av tilfellene (29).

Strålingsbehandling kan også være effektiv mot carotis-legeme-tumorer. Hinerman og medarbeidere konkluderer at indikasjonene for strålingsbehandling primært er store tumorer, som ved kirurgi hadde gitt betydelig morbiditet, i tillegg til faktorer ved pasientens alder og øvrige helse (29). Hvis ikke skal kirurgi være førstevalg (11, 29).

Det slås fast at graden av tumorkontroll er lik ved strålebehandling alene og kirurgi og at det ikke er noen fordel med subtotal kirurgisk reseksjon med strålebehandling kontra strålebehandling alene (29).

Det understrekes at det preoperativt kan være gunstig å gjennomføre en okklusjonstest av den intrakranielle sirkulasjon for å evaluere Circulus Willisii kapasitet, om det skulle oppstå komplikasjoner med følger for cerebral perfusjon under kirurgi (26).



Bilder fra Rikshospitalet. Reseksjon av carotis legeme-paragangliom.

BEHANDLING OG BEHANDLINGSRESULTATER AV JUGOLOTYMPANISKE PARAGANGLIOMER

Jugulotympaniske paragangliomer blir vanligvis klassifisert etter Fisch-klassifikasjonen.

Class	Location and extension of paraganglioma
A	Paragangliomas that arise along tympanic plexus on promontory
B	Paragangliomas with invasion of hypotympanon; cortical bone over jugular bulb intact
C1	Paragangliomas with erosion of carotid foramen
C2	Paragangliomas with destruction of carotid canal
C3	Paragangliomasragangliomas with invasion of carotid canal; foramen lacerum intact
C4	Paragangliomas invading foramen lacerum and cavernous sinus
De1/2	Paragangliomas with intracranial extension, no infiltration of interarachnoidal space; De1–De2 according to displacement of dura
Di1/2/3	Paragangliomas with intradural extension; Di1–Di3 according to depth of invasion into posterior fossa

Tabell 4. Fisch-klassifikasjon av temporale paragangliomer (18).

For tympaniske paragangliomers vedkommende (Fisch-klasse A og B) er kirurgisk reseksjon den optimale behandlingsmetoden såfremt det ikke foreligger kontraindikasjoner mot kirurgi. Komplikasjoner grunnet kirurgi ved tympaniske paragangliomer er generelt svært få (18).

Når det gjelder jugulære paragangliomer (Fisch-klasse C og D) foregår det en diskusjon om hvilken behandlingsmetode som egner seg best (26, 30). Kirurgi ansees for å være kurativt, mens strålingsterapi betraktes som palliativt. Etter utviklingen av mikrokirurgiske teknikker opppnås lokal tumorkontroll i 80-90 prosent av tilfellene etter kirurgi (12). Men ved total kirurgisk reseksjon er komplikasjoner hyppig forekommende: Jugulære paragangliomer er nært tilknyttet hjernenervene IX-XII, og i Persky og medarbeideres undersøkelse av ØNH-paragangliomer var det kun 28 prosent av pasientene med jugulære paragangliomer som etter kirurgi hadde normal hjernenervestatus (26). Komplikasjonene manifesterer seg da som svelge -, artikuleringsvansker og skuldervakhet (26).

Kirurgi anbefales ofte for unge pasienter med små tumorer, eller store tumorer som allerede preoperativt har ført til hjernenerveutfall (12).

Strålingsbehandling er også ved jugulotympaniske paragangliomer relevant, og Hinerman og medarbeidere konkluderer med at sannsynligheten for lokal tumorkontroll er vesentlig den samme etter stråling som ved kirurgi (29). Men strålingen kan gi akutt dermatitt, alopecia, otitis externa, serøs otitis media og smaksforstyrrelser (12). Mer alvorlige men sjeldnere komplikasjoner kan være strålingsnekrose av temporalbenet, hjernenekrose og strålingsindusert malignitet (12).

Stereotaktisk strålekniv er en forholdsvis ny behandlingsmetode for mindre jugulotympaniske paragangliomer, utviklet i den hensikt at komplikasjoner ved vanlig strålingsterapi kan minkes (31). Strålekniv innebærer at en veldig fokusert, stor og singel dose med stråling rettes under stereotaktisk påsyn (30). Selv om det kan vises til positive resultater med strålekniv er faren for tilbakefall av tumor tilstede (12, 31). Og det gjenstår studier som viser graden av langtids tumorkontroll med strålekniv (31).

BEHANDLING OG BEHANDLINGSRESULTATER AV VAGALE PARAGANGLIOMER

Vagale paragangliomer kan graderes på tre nivåer. Grad I beskriver tumorer som ligger i det parapharyngeale rommet uten å invadere foramen jugulare. Grad II innebærer tumorer som invaderer foramen jugulare uten bendestruksjon, mens grad III sikter til tumorer som invaderer foramen jugulare med bendestruksjon og mulig affeksjon av carotiskanalen (32).

Behandlingsmåtene for vagale paragangliomer består av kirurgisk reseksjon, stråling eller i utvalgte tilfeller ekspektans (13).

Netterville og medarbeidere konkluderer generelt med at det er komplett kirurgisk reseksjon som gir den beste muligheten til kurasjon med en akseptabel grad av postoperativ sequele (13). Dette har vært et tradisjonelt syn i litteraturen (9). Det er likevel mange unntak fra denne ”regelen” ettersom en kirurgisk reseksjon i det store flertallet av operasjonene innebærer

fjerning av n. vagus og i mange tilfeller av hjernenerver IX, XI og XII (9, 13). Dette kan medføre:

- Eldre pasienter kan få betydelige vanskeligheter med svelge – og talerehabilitering etter fjerning av de nevnte hjernenerver. Netterville og medarbeidere anbefaler i slike tilfeller subtotal kirurgisk reseksjon med bevaring av hjernenerver eller ekspektasjon (13).
- For det andre er ikke pasienter med bilaterale vagale paragangliomer, eller fra tidligere kontralateral skade av n. vagus eller n.hypoglossus, egnede kandidater for kirurgi. Netterville og medarbeidere forfekter ekspektasjon eller strålingsbehandling for disse (13).

Det understrekes at det er et kontroversielt tema hvorvidt kirurgisk reseksjon er bedre enn strålebehandling i behandlingen av vagale paragangliomer. Strålebehandlingen skal være med i vurderingen av behandlingsmåte, og er aktuell for eldre pasienter og for pasienter med risiko for bilateral hjernenerveskade (13).

PREOPERATIV EMBOLISERING

Rollen til preoperativ embolisering er diskutabel, men denne prosedyren har mange tydelige fordeler: forbedrede og enklere tilgang for kirurgisk reseksjon ettersom tumoren minker i størrelse, mindre morbiditet og mindre blodtap under kirurgi (26).

Men uforsiktig embolisering kan resultere i alvorlige nevrologiske følger, som cerebralt insult, slik at fordelene må veies opp mot ulempene (26).

Når det gjelder juglulære paragangliomer er internasjonal standard at preoperativ embolisering skal inngå som en del av opptakten mot kirurgisk behandling. Ved tympaniske paragangliomer anbefales det på den annen side at det ikke gjøres preoperativ embolisering fordi den potensielle risikoen veies tyngre enn fordelene (26).

Når det gjelder carotis legeme-paragangliomer og vagale paragangliomer eksisterer det ifølge Boedeker og medarbeidere flertall blant forfattere i litteraturen som støtter preoperativ embolisering, selv om dette er gjenstand for diskusjon i litteraturen (18).

MATERIALE OG METODIKK

Pasientmaterialet består av totalt 39 pasienter. Ved ØNH-avdelingen ved Rikshospitalet var det mellom 1985 og 2009 totalt 36 pasienter som var henvist og behandlet grunnet craniocervikale paragangliomer. I tillegg er 3 pasienter i pasientmaterialet behandlet ved Ullevål Universitetssykehus. Totalt hadde disse pasientene 46 tumorer. Data om pasientene ble innhentet ved retrospektiv gjennomgang av pasientenes journaler, histologiregister og operasjonsbeskrivelser. Majoriteten av pasientene hadde ett paragangliom, mens et fåtall hadde multiple tumorer og familiære tumorer. I pasientmaterialet forelå det 19 carotis legeme-paragangliomer (41,3 prosent), 12 jugulære paragangliomer (26,1 prosent), 9 tympaniske paragangliomer (19,6 prosent), 2 vagale paragangliomer (4,3 prosent), 2 paragangliomer i gl.thyroidea (4,3 prosent), 1 paragangliom i gl.parotis (2,2 prosent), og 1 i larynx (2,2 prosent). Ved ett av de paragangliomene som er karakterisert som tympanisk paragangliom er det noe usikkerhet knyttet til om denne tumoren kan være jugulær. Likeledes er det ved ett av carotis legeme-paragangliomene knyttet usikkerhet til om det kan være et vagalt paragangliom. I tillegg tilhører ett av carotis legeme-paragangliomene undergruppen sklerotisk paragangliom.

RESULTATER

POPULASJON

Pasientgruppen bestod av 27 kvinner (69,2 prosent) og 12 menn (30,8 prosent), tilsvarende sex ratio 2,25:1. Median alder ved diagnosetidspunkt for alle pasientene i studien var 52 år. For kvinnene var den mediane alder 56 år, mens for menn var denne 48,5 år. For carotis legeme-paragangliomene var median diagnostisk alder 55 år for begge kjønn, for jugulære 56,5 år, tympaniske 51 år og vagale 37 år. Den yngste pasienten i pasientmaterialet var en 12 år gammel jente med sklerotisk carotis legeme-paragangliom, og den eldste pasienten var 85 år ved diagnosetidspunktet – med jugulært paragangliom.

Fem av pasientene hadde multiple tumorer, hvilket utgjør 14,2 prosent av pasientgruppen. En av disse pasientene hadde bilaterale tympaniske paragangliomer mens en annen pasient hadde ett carotis legeme-paragangliom og ett jugolotympanisk paragangliom. Hos disse to var det ikke mistanke om familiært paragangliom. Disse to pasientene ble ikke genetisk testet.

I pasientmaterialet fantes også to søstre med sannsynlig familiære og multiple paragangliomer, uten at disse ble gjenstand for genetisk testing. Den ene søsteren fikk sitt første carotis-legeme-paragangliom diagnostisert i en alder av 31 år, og fikk senere påvist kontralateral carotis-legeme-paragangliom og et mediastinalt paragangliom. Hennes søster fikk diagnostisert bilateralt carotis-legeme-paragangliom som 52-åring.

I tillegg fantes det i pasientmaterialet en kvinne med paragangliom både i larynx og i carotis – legemet. Hun hadde sannsynlig familiært paragangliom, men ble ikke testet genetisk.

Andelen pasienter med familiært paragangliom var altså 7,7 prosent.

Kjønn	Antall pasienter	Median alder	Multiple tumorer	Familiært paragangliom
	n	n	n	n
Menn	12	48,5	2	0
Kvinner	27	56	3	3
Totalt	39	52	5	3

Tabell 5. Populasjon

SYMPTOMATOLOGI

Tumor colli er hyppigste første symptom hos pasienter med craniocervikale paragangliomer i pasientmaterialet (n=19), og dette gjelder i fremste rekke carotis legeme-paragangliomer, vagale paragangliomer og paragangliomer i thyroidea. Otologiske symptomer, tinnitus (n=17) og hørselsreduksjon (n=15), var også vanlige symptomer, i særdeleshet hos pasienter som fikk diagnosen paragangliom i mellomøret. Hos tre av de fem pasientene med multiple tumorer (60 prosent) var de ytterligere tumorene symptomfrie og ble oppdaget ved radiologiske undersøkelser.

Mindre hyppige symptomer var symptomer som heshet og dysfagi – som kan tilskrives hjernenerveskader. Disse symptomene forekommer i pasientmaterialet hyppigst hos pasienter med jugulære paragangliomer og vagale paragangliomer, relativt sett. Ved larynx-paragangliomet i pasientmaterialet var første symptom også heshet.

Median symptomvarighet for carotis legeme-paragangliomer var 24 måneder, 12 måneder for jugulære, 30 måneder for tympaniske og 29 måneder for vagale.

Type paragangliom	Antall tumorer	Median symptomvarighet	Median alder ved diagnose	Tumor colli	Tinnitus	Hørselsreduksjon	Heshet	Dysfagi
	n	mnd	år	n	n	n	n	n
Carotis-legeme	19	24 mnd	55	17	0	0	0	1
Jugulært	12	12 mnd	56,5	0	8	9	2	2
Tympanisk	9	30 mnd	51	0	8	6	0	0
Vagalt	2	29 mnd	37	2	0	0	1	0
Andre	4	2 mnd	64,5	2	1	0	1	0
Totalt	46		54	16	19	15	4	3

Tabell 6. Symptomatologi

HJERNENERVEAFFEKSJON

Preoperativt var det åtte pasienter av de totalt 39 i pasientmaterialet som hadde affeksjon av hjernenervene (20,5 prosent). Fem av disse åtte pasientene hadde jugulære paragangliomer

(62,5 prosent), èn hadde carotis legeme-paragangliom (12,5 prosent), èn vagalt paragangliom (12,5 prosent) og èn paragangliom i gl.thyroidea (12,5 prosent). Hyppigst var affeksjon av X.hjernenerve og VII.hjernenerve i et perifert mønster.

Type paragangliom	VII n	VIII n	IX n	X n	XI n	XII n
Carotis-legeme	0	0	1	1	0	1
Jugulært	4	1	2	2	1	2
Tympanisk	0	0	0	0	0	0
Vagalt	0	0	0	1	0	0
Andre	0	0	0	1	0	0

Tabell 7. Preoperativ hjernenerveaffeksjon.

Postoperativt forelå det hos ti av de totalt 25 pasientene (40,0 prosent) som ble gjenstand for kirurgi affeksjon av hjernenerver. Tre av de ti tumorene som postoperativt ga hjernenerveaffeksjon var jugulære paragangliomer (30,0 prosent), fire var carotis legeme-paragangliomer (40,0 prosent), to var vagale paragangliomer (20,0 prosent) og ett var paragangliom i gl.thyroidea (10,0 prosent). Hjernenervene som var postoperativt affisert var VII.-XII.hjernenerve, hyppigst X.hjernenerve. Èn av de to pasientene med vagalt paragangliom utviklet også Horners syndrom etter operasjon. Kun tre av de åtte pasientene (37,5 prosent) som hadde preoperativ påvirkning av hjernenervefunksjon ble operert, uten bedring av hjernervefunksjonen.

Type paragangliom	VII n	VIII n	IX n	X n	XI n	XII n
Carotis-legeme	1	0	1	3	0	2
Jugulært	3	0	1	2	2	1
Tympanisk	0	0	0	0	0	0
Vagalt	0	0	1	2	0	1
Andre	0	0	0	1	0	0

Tabell 8. Postoperativ hjernenerveaffeksjon.

UTREDNING OG RADIOLOGISK DIAGNOSTIKK

Utover standard klinisk ØNH-undersøkelse ble radiologiske undersøkelser benyttet ved utredningen av samtlige pasienter i pasientmaterialet. CT ble hyppigst anvendt, etterfulgt av MR. Av totalt 46 tumorer i pasientmaterialet, ble 42 utredet med CT (91,3 prosent), mens 26 tumorer ble utredet med MR (56,5 prosent). Angiografi ble benyttet ved 28 tumorer (60,9 prosent), mens 8 tumorer ble utredet med MR-angiografi (17,4 prosent).

I tillegg ble 14 av totalt 39 pasienter (35,9 prosent) underlagt okklusjonstest for å preoperativt undersøke sirkulasjonen i Circulus Willisi med tanke på mulig embolisering før kirurgi. Ti av disse 14 pasientene (71,4 prosent) hadde carotis legeme-paragangliom, to hadde jugulært paragangliom (14,2 prosent), én hadde tympanisk paragangliom (7,1 prosent) og én hadde vagalt paragangliom (7,1 prosent).

Av de opererte tumorene ble 11 av 25 (44,0 prosent) embolisert. Fem av disse 11 var carotis legeme-paragangliomer (45,4 prosent), to jugulære (18,1 prosent), to tympaniske (18,1 prosent), ett vagalt (9,0 prosent) og 1 laryngealt (9,0 prosent). Seks av disse emboliserte tumorene var hos pasienter som ble undersøkt med okklusjonstest. De resterende fem tumorene ble embolisert uten forutgående rapportert okklusjonstesting, og dette gjelder to jugulære, to tympaniske og ett laryngealt paragangliom. I tillegg er det uklarerhet vedrørende hvorvidt pasienten med sklerotisk carotis legeme-paragangliom ble embolisert da hun ble operert i USA, selv om hun ble okklusjonstestet. Dessuten er det hos en pasient som ble operert i Italia for sitt jugulære paragangliom usikkerhet både omkring hvorvidt hun ble utredet med okklusjonstestet og embolisert. De to sistnevnte er ikke talt som emboliserte.

Type paragangliom	Antall tumorer	FNA n	UL n	CT n	MR n	MR-angio n	Angio n	Okklusjonstest n	Embolisering n
Carotis-legeme	19	8	2	17	8	2	16	10	5
Jugulært	12	0	0	11	7	3	6	2	2
Tympanisk	9	0	0	9	7	3	3	1	2
Vagalt	2	2	0	2	2	0	2	1	1
Andre	4	2	1	3	2	0	1	0	1
Totalt	46	12	3	42	26	8	28	14	11

Tabell 9. Preoperativ utredning og radiologisk diagnostikk.

BEHANDLING

Av de 46 tumorene i pasientmaterialet ble 25 operert (54,3 prosent), 18 ble bestrålt (39,1 prosent) og 6 ble i utgangspunktet funnet egnet til ekspektans (13,0 prosent).

Av de 25 tumorene som ble operert, var det ti carotis legeme-paragangliomer (40,0 prosent), fire jugulære (16,0 prosent), seks tympaniske (24,0 prosent), to paragangliomer i gl.thyroidea (8,0 prosent) og ett paragangliom i larynx (4,0 prosent). Fire av pasientene ble operert i utlandet – tre i Italia og én i USA.

Av de 18 som ble bestrålt, var fem carotis legeme-paragangliomer (27,8 prosent), åtte jugulære (44,4 prosent), tre tympaniske (17,6 prosent), ett paragangliom i gl.parotis (5,6 prosent) og ett paragangliom i gl.thyroidea (5,6 prosent). Bare det ene paragangliomet i gl.thyroidea ble både bestrålt og operert. Fem av de 18 tumorene som ble bestrålt (27,8 prosent) hadde før intervensjon medført hjernenerveaffeksjon, og andre fellestrekk ved de tumorene som ble bestrålt var at det var store og vanskelig operable tumorer i mellomøret, var pasienter med multiple paragangliomer eller at det var lite symptomgivende carotis legeme-paragangliomer. To av pasientene som ble bestrålt hadde malignt paragangliom.

De seks tumorene som ble funnet egnet for ekspektans bestod av fire carotis legeme-paragangliomer (66,7 prosent) og to jugulære (33,3 prosent). De to jugulære paragangliomer ble imidlertid bestrålt etter henholdsvis ett og fire år. Blant de fem pasientene med multiple paragangliomer fikk fire av disse operert første oppdagete paragangliom, mens pasientenes ytterligere paragangliomer ble enten bestrålt eller funnet egnet for ekspektans. Én pasient med multiple paragangliomer ble kun bestrålt.

Type paragangliom	Antall tumorer n	Kirurgi n	Stråling n	Ekspektans n
Carotis-legeme	19	10	5	4
Jugulært	12	4	8	2 *
Tympanisk	9	6	3	0
Vagalt	2	2	0	0
Andre	4	3	2	0
Totalt	46	25	18	6

* Begge disse jugulære paragangliomene ble bestrålet senere.

Tabell 10. Behandling

PATOLOGI

I pasientmaterialet var det tre sikre maligne paragangliomer av totalt 46 paragangliomer (6,5 prosent). Disse var ett jugulært paragangliom hos en 42 år gammel mann som fikk levermetastaser og døde, ett paragangliom i gl.parotis uten beskrevne fjernmetastaser og et paragangliom i gl.thyroidea som døde i løpet av få år grunnet skjelettmastaser i lumbalcolumna.

OPPFØLGING

Fem av de 42 tumorene (12,2 prosent) som ble operert og/eller bestrålt, fikk residiv eller vekst av operert eller bestrålt tumor. Disse fem pasientene gjaldt ett paragangliom i gl.parotis (20,0 prosent), ett i larynx (20,0 prosent), ett carotis legeme-paragangliom (20 prosent), ett jugulært paragangliom (20,0 prosent, og sikkert malignt) og ett tympanisk paragangliom (20,0 prosent). Samtidig bemerkes det at om lag åtte av tumorene er diagnostisert etter 2005, derfor er det tilknyttet usikkerhet til residiv av tumor av disse, ettersom alminnelig oppfølgingstid i pasientmaterialet har vært minst fem år.

22 av de 39 pasientene (56,4 prosent) i pasientmaterialet hadde sequele, hyppigst i form av heshet, hørselreduksjon og tinnitus – ofte relatert til hjernenerveaffeksjon. 14 av disse 22 pasientene (63,6 prosent) med sequele hadde paragangliomer i mellomøret – jugulære eller tympaniske paragangliomer.

DISKUSJON

SAMMENLIGNING AV LITTERATUR OG PASIENTMATERIALET

Resultatene etter gjennomgangen av pasientmaterialet er stort sett kompatible med litteraturen hva gjelder alder, sammensetningen i populasjonen, symptomatologi, hjernenerveaffeksjon og andelen maligne paragangliomer. Når det gjelder fordelingen av typen tumorer i pasientmaterialet skiller den seg noe fra litteraturen. 41,3 prosent av tumorene i pasientmaterialet var carotis legeme-paragangliomer, mens det i litteraturen er beskrevet en andel av carotis legeme-paragangliomer på omkring 60 prosent (9).

RADIOLOGISK DIAGNOSTIKK

CT og MR er fortsatt hyppigst brukt i diagnostikk av craniocervikale paragangliomer. Imidlertid målbærer Havekes og medarbeidere at ikke-adrenale paragangliomer lett kan oversees ved CT og MR, hvis mistanken om slike tumorer ikke er spesifikt beskrevet i rekvisisjonen. I tillegg hevder de at MR kan være mindre sensitivt enn tidligere antatt. Havekes og medarbeidere anbefaler PET-scanning med [¹⁸F]-DOPA eller [¹⁸F]-FDA for å diagnostisere ikke-adrenale paragangliomer. I en studie med 17 pasienter hadde [¹⁸F]-DOPA PET bade en spesifisitet og sensitivitet på 100 prosent. Men hos pasienter med SDHB-kjønnscllemutasjons-relaterte paragangliomer, bør ikke [¹⁸F]-DOPA PET brukes, grunnet unøyaktighet. De anbefaler også en helkropps-scan med PET for pasienter med paragangliomer (25).

PET-scanning av denne type er ikke brukt i diagnostikken i pasientmaterialet. Dette kan være nyttig, grunnet ny kunnskap om den betydelige andelen familiære og potensialet for multifokale paragangliomer. I tillegg er presis preoperativ diagnostikk av paragangliomer noe utfordrende, noe det finnes eksempler på ved Rikshospitalet og i pasientmaterialet. I dette henseendet kan nøyaktigheten til PET-scan virke styrkende for diagnostikken.

MR angiografi har hyppigere blitt tatt i bruk de siste årene ved Rikshospitalet.

GENETISK TESTING

Genetisk testing anbefales av Boedeker og medarbeidere hos alle med paragangliomer i ØNH-området, ettersom det viser seg at omtrent 30 prosent av alle med tilsynelatende sporadiske ØNH-paragangliomer er forårsaket av kjønnscellemutasjon i SDHB-, SDHC – eller SDHD-genet (5).

I vårt pasientmateriale forelå det 3 pasienter med beskrevet familiære paragangliomer (7,7 prosent). Ingen pasienter ble genetisk testet, heller ikke pasienter med multiple tumorer. Det kan stilles spørsmål ved om det i realiteten forelå flere familiære paragangliomer i pasientmaterialet, grunnet manglende testing. Genetisk testing av pasienter med mistenkt paragangliom i ØNH-regionen bør vurderes innført.

PREOPERATIV EMBOLISERING

Preoperativ embolisering er gjenstand for diskusjon i litteraturen. På den ene siden forenkler preoperativ embolisering kirurgisk reseksjon av tumor og medfører mindre blodtap, mens prosedyren på den andre siden kan resultere i cerebralt insult (26). Ved jugulære paragangliomer er det internasjonal standard at preoperativ embolisering skal inngå i de preoperative forberedelsene. Ved tympaniske paragangliomer frarådes preoperativ embolisering. (26).

Når det gjelder carotis legeme-paragangliomer og vagale paragangliomer er det ifølge Boedeker og medarbeidere fremdeles en betydelig diskusjon rundt preoperativ embolisering. Boedeker og medarbeidere konkluderer per 2005 med at flertallet av forfatterne støtter preoperativ embolisering av carotis legeme-paragangliomer og vagale paragangliomer (18). Imidlertid konkluderer Makeieff og medarbeidere annerledes, og hevder at det er usikkerhet i litteraturen om preoperativ embolisering reduserer blodtap under kirurgi og reduserer operasjonstid ved carotis legeme-paragangliomer, og anbefaler ikke prosedyren ved carotis legeme-paragangliomer. Men de er positive til preoperativ embolisering når det gjelder vagale paragangliomer (33).

I vårt pasientmateriale ble 11 av totalt 25 opererte tumorer (44,0 prosent) embolisert preoperativt. Fem av disse 11 emboliserte tumorene (45,4 prosent) var carotis legeme-paragangliomer, To (18,1 prosent) var jugulære. Totalt ble fire jugulære paragangliomer operert. Det er ikke rapportert noen cerebrale hendelser i pasientmaterialet i forbindelse med emboliseringen, men det var flere tumorer som etter okklusjonstest ikke ble funnet egnet for embolisering.

KIRURGI ELLER STRÅLING

I litteraturen er det fortsatt en betraktelig diskusjon omkring behandlingstilnærming til craniocervikale paragangliomer. Kjernen i diskusjonen er om kirurgi eller stråling er foretrukket behandling.

Hinerman og medarbeidere konkluderer i en betydelig 35-års gjennomgang med at sannsynligheten for tumorkontroll og kurering av craniocervikale paragangliomer i vesentlighet er lik ved stråleterapi og kirurgi. De anbefaler videre kirurgisk reseksjon av mindre paragangliomer hos pasienter som er medisinsk operable og hvor det ikke er overhengende risiko for større nevrovaskulær skade – som det oftest er ved paragangliomer i mellomøret og vagale paragangliomer. For alle andre pasienter anbefaler de strålingsterapi, da som ordinær strålingsterapi, stereotaktisk strålekniv eller IMRT (intensity-modulated radiation therapy). Som regel foretrekkes stereotaktisk strålingsterapi fremfor IMRT, grunnet lavere dose og bedre dosehomogenitet. Men stereotaktisk strålekniv bør ifølge Hinerman og medarbeidere begrenses til pasienter som har jugulært paragangliom og tympanisk paragangliom som ikke kan eller ønsker å gjennomgå fraksjonert strålingsterapi. Grunnen til denne tilbakeholdenheten ved strålekniv er begrensede data om stråleknivs effekt. Hinerman og medarbeidere konkluderer for øvrig at subtotal kirurgisk reseksjon kombinert med bestråling ikke har større nytte enn strålingsterapi alene (34).

Gjuric og Gleeson har utarbeidet retningslinjer for behandling av paragangliomer i ØNH-området og støtter langt på vei Hinerman og medarbeidere. De fremholder at pasienter med ett paragangliom av mindre størrelse, fravær av komorbiditet og liten nevrovaskulær risiko bør gjennomgå kirurgi. Alder er også en faktor. Gjurić og Gleeson

påpeker også at siden craniocervikale paragangliomer er sjeldne, er de kirurgiske kvalifikasjoner for å operere slike tumorer variable og stedsavhengige. Videre understreker de at ved multifokale paragangliomer er stråling aktuelt som primærbehandling (24).

Behandlingen av pasientene i pasientmaterialet reflekterer litteraturen. Multifokale tumorer og større tumorer med fare for påvirkning av hjernenerver, særlig paragangliomer i mellomøret, ble funnet egnet for ekstern bestråling. I dette materialet hadde 40 prosent av pasientene affeksjon av hjernenervene, og det kan diskuteres om denne andelen kunne være mindre om nyere bestrålingsmetoder som strålekniv eller IMRT hadde blitt anvendt istedenfor kirurgi. Det presiseres imidlertid at denne andelen med postoperativ hjernenerveaffeksjon ikke er høyt sammenlignet med litteraturen.

Tre av de 18 tumorene (16,7 prosent) i pasientmaterialet som undergikk stråling fikk tilbakefall. Dette er et lite tall og gjør det vanskelig å trekke konklusjoner.

OPPFØLGING

Ifølge Papaspyrou og medarbeideres anbefales årlig oppfølging med MR ved sporadiske craniocervikale paragangliomer. Særlig bør dette gjøres med de jugolotympaniske paragangliomer i de første 2 årene. Med carotis legeme-paragangliomer og vagale paragangliomer kan ultralyd være adekvat (35).

Ved familiære paragangliomer anbefales røntgen thorax og ultralyd abdomen hvert 1-2 år. For å oppdage paraaortale paragangliomer i ved familiære paragangliomer, bør CT eller MR thorax utføres. Eventuelt kan dette suppleres med [^{18}F]-DOPA PET der dette er tilgjengelig (35).

Ifølge Schipper og medarbeidere er 5-års oppfølgingstid generelt tilstrekkelig, og nevner en tilbakefallsrate på 0-11 prosent ved cervikale paragangliomer og for paragangliomer i mellomøret en residivrate på 10-20 prosent (36). Det er noe uklart om det har vært retningslinjer vedrørende oppfølging av pasientene i vårt pasientmateriale.

KONKLUSJON

I denne artikkelen har vi foretatt en gjennomgang av ØNH-paragangliom-litteraturen i tillegg til en gjennomgang av et pasientmateriale på 39 pasienter og 46 tumorer med craniocervikale paragangliomer. Pasientmaterialet stammer hovedsakelig fra Rikshospitalet. Tilnærmingen til pasienter med paragangliomer i ØNH-regionen må være individualisert.

Behandlingsmodalitet avgjøres av antallet paragangliomer hver pasient har; lokalisasjon; risiko for hjernenerveskader; komorbiditet og alder. Målet er å unngå nevrovaskulær morbiditet, begrense tumorvekst og affeksjon av hjernenerver. Stråling kan i tilfeller være likeverdig med kirurgi, men kirurgi foretrekkes ved solitære paragangliomer, fravær av alvorlig komorbiditet og ved lite sannsynlighet for affeksjon av hjernenerver under kirurgi. Genetisk testing bør vurderes hos samtlige pasienter med ØNH-paragangliomer, på grunn av ny viten om betydelig prevalens av famililære paragangliomer. Nye radiologiske utredningsmåter som fluorodopa-PET bør vurderes for å oppnå ytterligere presisjon i diagnostikken. Det understrekes for øvrig at det er en utfordring i tilnærmingen til craniocervikale paragangliomer at tilstanden er sjelden, tumorene har langsom vekst og pasientmaterialet er lite. Dette medfører at det er vanskelig å trekke tydelige konklusjoner hva gjelder diagnostikk og behandling av craniocervikale paragangliomer.

REFERANSER

1. Rosai J. Rosai and Ackermann's surgical pathology, 9th ed. New York, Mosby, 2004:1115-1162
2. Wasserman PG et Savargaonkar P. Paragangliomas, Classification, Pathology and Differential diagnosis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001; 34 (5): 845-862
3. Myssiorek D. Head and neck paragangliomas: An overview. *Otolaryngol Clin North Am.* 2001; 34 (5): 829-836
4. Baysal BE. Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet* 2002; 39: 617–622
5. Boedeker CC, Neumann HPH, Offergeld C et al. Clinical features of paraganglioma syndromes. *Skull Base* 2009;19:17-25
6. Lee JH, Barich F, Karnell LH et al. National cancer data base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002; 94: 730–737
7. Kupferman ME et Hanna EY. Paragangliomas of the head and neck. *Current Oncology Reports* 2008; 10:156-161
8. Semaan MT et Megerian CA. Current assessment and management of glomus tumors. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery.* 2008; 16:420-426.
9. P.K. Pellitteri, Rinaldo A, Myssiorek D et al: Paragangliomas of the head and neck. *Oral Oncology* 2004; 40: 563-575
10. Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM, Farr HW. Paragangliomas of the head and neck region. A clinical study of 69 patients. *Cancer* 1977; 39: 397-409
11. Lee KY, Oh YW, Noh HJ et al. Extraadrenal paragangliomas of the body: Imaging features *AJR* 2006; 187: 492–504
12. Foote RL, Pollock BE, Gorman DA et al. Glomus jugulare tumor: tumor control and complications after stereotactic radiosurgery. *Head & Neck* 2002; 24: 332–338
13. Nettekville J.L, 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: 1133-1140
14. Rodriguez-Cuevas S, Lau I, Rodriguez HP. High-altitude paragangliomas: Diagnostic and therapeutic considerations. *Cancer* 1986; 57: 672-676
15. Martin CE, Rosenfeld L, McSwain B. Carotid body tumors: a 16-year follow-up of seven malignant cases. *South Med J* 1973; 66: 1236–1243
16. Hirano S, Shoji K, Kojima H, Omori K. Dopamine-secreting carotid body tumor. *American Journal of Otolaryngology* 1998; 19: 412–416
17. Remley KB, Coit WE, Harnsberger HR et al. Pulsatile tinnitus and the vascular tympanic membrane: CT, MR, and angiographic findings. *Radiology* 1990; 174: 383–389
18. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Familial Cancer* 2005; 4: 55–59
19. Patetsios P, Gable DR, Garrett WV et al. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 331–338.
20. Jepsen O og Thomsen K.A. Øre – næse - halssygdomme, 11th ed. København, Munkgaard Danmark, 2006: 89
21. Stoeckli SJ, Schuknecht B, Alkadhi H, Fisch U. Evaluation of paragangliomas presenting as a cervical mass on colorcoded Doppler sonography. *Laryngoscope* 2002; 112: 143–146
22. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C et al. 18F-Dopa positron emission tomography for the detection of glomus tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2003; 30: 689–694
23. Neves F, Huwart L, Jourdan G et al. Head and neck paragangliomas: Value of contrast-enhanced 3D MR Angiography. *Am J Neuroradiol* 2008; 29:883-89
24. Gjuric M et Gleeson M. Consensus statement and guidelines on the management of paragangliomas of the head and neck. *Skull Base* 2009;19:109-116
25. Havekes B, King K, Lai E et al. New imaging approaches to pheochromocytomas and paragangliomas. Accepted article in *Clinical Endocrinology.*
26. Persky MS, Setton A, Niimi Y et al. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas – a team approach. *Head Neck* 2002; 24: 423–431

27. Dardik A, Eisele DW, Williams M et al. A contemporary assessment of carotid body surgery. *Vasc Endovascular Surg* 2002; 36:277-283
28. Patetsios P, Gable DR, Garrett WV et al. Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. *Ann Vasc Surg* 2002; 16: 331–338
29. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. Definitive radiotherapy in the management of chemodectomas arising in the temporal bone, carotid body and glomus vagale. *Head Neck* 2001; 23: 363–371
30. Jordan JA et al. Stereotactic Radiosurgery for Glomus Jugulare Tumors. *Laryngoscope* 2000; 110: 35-38
31. Feigenberg SJ, Mendenhall WM, Hinerman RW et al. Radiosurgery for paraganglioma of the temporal bone. *Head Neck* 2002; 24: 384–389
32. Browne JD, Fisch U og Valavanis A. Surgical therapy of glomus vagale tumors. *Skull Base Surgery* 1993; 3(4): 182-192
33. Makeieff M, Raingeard I, Alric P et al. Surgical management of carotid body tumors. *Annals of Surgical Oncology* 2008;15:2180-2186
34. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ et al. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck. *Head Neck* 2008; 30: 1431-1438
35. Papaspyrou K, Mann WJ et Amedee RG. Management of head and neck paragangliomas: Review of 120 patients. *Head Neck* 2009;31: 381-387
36. Schipper J, Boedecker CC, Maier W et al. Paragangliome im Kopf-/Halsbereich. Teil 2: Therapie und Nachsorge. *HNO* 2004; 52:651-661