

## Przyzwójaki regionu głowy i szyi

Paweł Polanowski<sup>1</sup>, Agnieszka Kotecka-Blicharz<sup>2</sup>, Ewa Chmielik<sup>3</sup>, Krzysztof Oleś<sup>4</sup>,  
Andrzej Wygoda<sup>1</sup>, Tomasz Rutkowski<sup>1</sup>, Marek Kentnowski<sup>1</sup>, Anna Zarudzka<sup>1</sup>,  
Urszula Dworzecka<sup>1</sup>, Bolesław Pilecki<sup>1</sup>, Kinga Dębiec<sup>1</sup>, Dorota Książniak-Baran<sup>1</sup>,  
Joanna Niedziałek<sup>1</sup>, Agata Bieleń<sup>1</sup>, Dominika Leś<sup>1</sup>, Adam Brewczyński<sup>1</sup>,  
Urszula Wojciechowska<sup>5</sup>, Krzysztof Składowski<sup>1</sup>

Przyzwójaki regionu głowy i szyi to bardzo rzadko występująca grupa nowotworów. Zdecydowaną większość stanowią zmiany łagodne, objawiające się najczęściej szumem usznym, bólami głowy czy zaburzeniami funkcji nerwów czaszkowych. Zdarzają się przypadki posiadające zdolność przerzutowania, a także produkcji katecholamin. Typowy obraz w tomografii komputerowej oraz w rezonansie magnetycznym pozwala na ustalenie rozpoznania bez konieczności wykonania biopsji guza, która wiąże się z dużym ryzykiem krwawienia. Postępowanie terapeutyczne daje lekarzowi szeroki wachlarz możliwości: od aktywnej obserwacji, poprzez zabieg operacyjny czy radioterapię, aż po leczenie systemowe w przypadku przyzwójaków złośliwych.

Biuletyn PTO NOWOTWORY 2018; 3, 3: 149–156

**Słowa kluczowe:** przyzwójaki, radioterapia, radioterapia stereotaktyczna

### Wprowadzenie

Przyzwójaki, inaczej nerwiaki przyzwojowe (*paraganglioma*), to grupa rzadko występujących, bogato unaczynionych, wolno rosnących, otorebkowanych guzów neuroendokrynnych, rozwijających się w różnych lokalizacjach ciała, najczęściej od trzeciej do szóstej dekady życia. Biorąc pod uwagę zwykle łagodną patologię przyzwójaków, mogłoby się wydawać, że nie stanowią one istotnego problemu dla onkologa zajmującego się leczeniem nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi. Takie stanowisko może wynikać

również z danych epidemiologicznych zaczerpniętych z literatury, określających częstość występowania przyzwójaków poniżej 0,5% nowotworów regionu głowy i szyi, co stanowi około 0,03% wszystkich nowotworów [1, 2] oraz z informacji z Krajowego Rejestru Nowotworów, z której wynika że w latach 2000–2015 zgłoszono jedynie 397 przypadków nowotworów pochodzących z tkanki przyzwojowej o lokalizacji nadnerczowej oraz pozanadnerczowej [3]. Z drugiej jednak strony należy pamiętać, że w przebiegu choroby może dochodzić do wystąpienia przerzutów odległych,

<sup>1</sup>Klinika Radioterapii i Chemioterapii, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>3</sup>Zakład Patologii Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>4</sup>Klinika Chirurgii Onkologicznej i Rekonstrukcyjnej, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Oddział Gliwice

<sup>5</sup>Zakład Epidemiologii i Prewencji Nowotworów, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

#### Artykuł w wersji pierwotnej:

Polanowski P, Kotecka-Blicharz A, Chmielik E, Oleś K, Wygoda A, Rutkowski T, Kentnowski M, Zarudzka A, Dworzecka U, Pilecki B, Dębiec K, Książniak-Baran D, Niedziałek J, Bieleń A, Leś D, Brewczyński A, Wojciechowska U, Składowski K. Paragangliomas of the head and neck region. *NOWOTWORY J Oncol* 2018; 68: 132–139. DOI: 10.5603/NJO.2018.0021

Należy cytować wersję pierwotną.

a wieloogniskowość oraz zdolność tego typu guzów do produkcji katecholamin może prowadzić do bezpośredniego zagrożenia życia.

### Etiopatogeneza

Te rzadkie nowotwory rozwijają się z ciałek przyzwojowych, będących zgrupowaniami komórek endokrynowych pochodzących z grzebienia nerwowego [4]. Ciała przyzwojowe są rozproszone wzdłuż autonomicznego układu nerwowego, w bliskości zwojów współczulnych i przywspółczulnych lub wzdłuż nerwów czaszkowych i dużych naczyń krwionośnych. Ciała przyzwojowe współczulne mają charakter sekrecyjny i wydzielają katecholaminy, natomiast ciała przyzwojowe przywspółczulne należą do chemoreceptorów i mają charakter recepcyjny [5]. Podział przyzwojaków przedstawia tabela I. Największym skupiskiem tkanki przyzwojowej jest rdzeń nadnerczy. Nowotwory wywodzące się z tej lokalizacji określane są jako guzy chromochłonne i są według danych z literatury najczęstszym nowotworem układu przyzwojowego. Nowotwory z pozanadnerczowych ciał przyzwojowych wg klasyfikacji WHO definiowane są jako przyzwojaki [5, 6]. Przyzwojaki regionu głowy i szyi występują bardzo rzadko, stanowiąc poniżej 1% wszystkich przyzwojaków. Najczęstszą lokalizacją w regionie głowy i szyi są okolice: kłębka szyjnego (60% przypadków), szyjno-bębenkowa oraz nerwu błędnego (najczęściej w odległości do 2 cm od podstawy czaszki) [7].

### Nazewnictwo

Nomenklatura przyzwojaków wymaga uporządkowania. Powszechnie funkcjonująca nazwa *chemodectoma* powinna odnosić się jedynie do guzów okolicy kłębka szyjnego oraz aortalnego, ponieważ ciała przyzwojowe, z których się wywodzą, pełnią także rolę chemoreceptorów. Najbardziej mylące określenie przyzwojaka, często używane potocznie, dotyczy nazwy „kłębczak”. Określenie to w histologii odnosi się do klasyfikacji guzów wywodzących się ze skóry właściwej i tkanki podskórnej, a dokładnie rzecz biorąc, z naczyń krwionośnych, najczęściej w lokalizacji podpaźnokciowej.

Używanie więc nazwy kłębczak w stosunku do przyzwojaka jest błędem merytorycznym. Według WHO zalecaną terminologią jest nazywanie przyzwojaków zgodnie z ich lokalizacją, np. przyzwojak nerwu błędnego [7].

Według klasyfikacji guzów głowy i szyi Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z 2017 roku przyzwojaki głowy i szyi dzielimy na:

- przyzwojak kłębka szyjnego — *carotid body paraganglioma*,
- przyzwojak krtaniowy — *laryngeal paraganglioma*,
- przyzwojak ucha środkowego — *middle ear paraganglioma*,
- przyzwojak nerwu błędnego — *vagal paraganglioma*.

W porównaniu z poprzednią edycją klasyfikacji tych guzów terminologia *jugulotympanic paraganglioma* uległa zmianie na *middle ear paraganglioma* [8].

### Charakterystyka przyzwojaków

W przeszłości przyzwojaki najczęściej traktowane były jako sporadyczne, co dotyczyło około 90% przypadków [9]. Pozostałe 10% uznawano za przypadki rodzinne. Obecnie badania wskazują, że do 40% przypadków nowotworów z tkanki przyzwojowej może mieć charakter dziedziczny [10].

Zidentyfikowano 14 różnych genów, których mutacje germinalne predysponują do rozwoju guzów chromochłonnych i przyzwojaków. Najczęściej identyfikowane są mutacje w genie SDH (*succinate dehydrogenase complex*), związane z rodzinnym zespołem guzów chromochłonnych i przyzwojaków (PGL). W regionie głowy i szyi dotyczy to zwłaszcza podjednostek D i C (SDHD, SDHC). Często występują także mutacje genu VHL w zespole von Hippel-Lindaua, a także w protoonkogenie RET (*rearranged during transfection protooncogene*), prowadzące do rozwoju zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN2 oraz w genie NF1 (*neurofibromin 1*) w zespole nerwiakowłókniakowatości typu 1 [6, 11].

Przyzwojaki zwykle są zmianami pojedynczymi. Rzadziej spotyka się przyzwojaki wieloogniskowe [12]. Przyzwojaki występujące rodzinnie częściej niż występujące sporadycz-

Tabela I. Podział przyzwojaków

	Przyzwojaki układu współczulnego	Przyzwojaki układu przywspółczulnego
Wybarwienie solami kwasu chromowego	Chromochłonne	Niechromochłonne
Lokalizacja	Położone wzdłuż pnia współczulnego	Zlokalizowane w pobliżu wielkich naczyń głowy i szyi
Zdolności wydzielnicze	Wydzielające (noradrenalina, adrenalina)	Niewydzielające
Przykłady	Przyzwojak kłębka aortalnego (narząd Zukerkandla)	Przyzwojak kłębka szyjnego Przyzwojak szyjno-bębenkowy Przyzwojak nerwu błędnego
		Rzadkie lokalizacje: pryzwojak oczodołu, jamy ustnej, krtani, nosogardła, tarczycy, przytarczyc

nie są wieloogniskowe, co ma oparcie w hipotezie Knudsona (w przypadkach sporadycznych musi dojść do dwóch niezależnych mutacji w genach supresorowych, natomiast w przypadkach dziedzicznych jedna mutacja jest wrodzona, a druga nabyta).

Przyzwojaki można klasyfikować także pod względem zdolności wydzielniczych: na niewydzielające (> 90%) i wydzielające (< 5%). Proces wydzielania możliwy jest dzięki obecności komórek głównych, będących elementem budulcowym ciałek przyzwojowych. To właśnie komórki główne zdolne są do produkcji katecholamin. Nie wszystkie wydzielające przyzwojaki produkują wystarczającą ilość substancji, aby wywołać objawy kliniczne, stąd część autorów definiuje przyzwojaki wydzielające tylko jako te, które wywołują objawy kliniczne [13].

Klinicznie przyzwojaki mogą być nowotworami łagodnymi lub złośliwymi. Przyjmuje się, że za złośliwe przyzwojaki należy uznać jedynie te, które rozpoznawane są po stwierdzeniu przerzutów odległych do miejsc, w których nie występuje fizjologicznie tkanka chromochłonna, np. do węzłów chłonnych, kości, płuc czy wątroby [1]. W obecnej klasyfikacji WHO przyjmuje się, iż wszystkie przyzwojaki mają potencjał przerzutowania. Termin *malignant paraganglioma* zastąpiono terminem *metastasizing paraganglioma* lub *paraganglioma with metastasis* [8]. Tak więc obecnie obowiązujące nazewnictwo to „przyzwojak przerzutujący”, zamiast dotychczas używanego terminu „przyzwojak złośliwy”. Częstotliwość występowania przyzwojaków przerzutujących określana jest w zakresie 10–17%, jednak ryzyko to zależy ściśle od rodzaju mutacji germinacyjnej leżącej u podłoża postaci dziedzicznych. Mutacja w podjednostce B dehydrogenazy bursztynianowej (SDHB) w dziedzicznym zespole guzów chromochłonnych i przyzwojaków może prowadzić do rozwoju przerzutów nawet w 40% przypadków [6].

Należy zaznaczyć, że wśród przyzwojaków zlokalizowanych w oczodole i krtani około 25% ma charakter złośliwy. Złośliwy potencjał ma także około 15% przyzwojaków nerwu błędnego oraz 5% przyzwojaków kłębka szyjnego i kłębków szyjno-bębenkowych.

Histopatologicznie przyzwojaki są zbudowane z 2 typów komórek:

- komórek głównych, o obfitej kwasochłonnej cytoplazmie i atypowym jądrze komórkowym,
- komórek podporowych, kształtu wrzecionowatego, położonych na obwodzie gniazd komórek głównych.

Gniazda komórek nowotworowych są oddzielone bogatą siecią naczyń. Brak polaryzacji komórek na obwodzie gniazd jest cechą morfologiczną, która pozwala różnicować przyzwojaki od guzów neuroendokrynnych, w których ona występuje. Komórki główne charakteryzują się ekspresją synaptofizyny, chromograniny A, CD56 i receptorów somatostatynowych 2A, natomiast nie wykazują ekspresji cytoke-

ratyn, antygenu karcinoembrionalnego (CEA) i kalcytoniny. Komórki podporowe można uwidocznnić po zastosowaniu S-100 lub GFAP. Nie stwierdza się w nich ekspresji ani markerów nabłonkowych czy neuroendokrynnych [8]. Nie istnieją dobrze zdefiniowane i uznane kryteria histopatologiczne, na podstawie których można rozpoznać przerzutujący typ przyzwojaka (dawniej złośliwy). W pojedynczych doniesieniach po stwierdzeniu w histopatologicznym badaniu pooperacyjnym martwicy, nacieków okołonercowych, nacieku torebki, podwyższonej aktywności mitotycznej oraz atypowych figur mitotycznych kwalifikowano chorego do pooperacyjnej RTH, uznając wyżej wymienione cechy za kryterium złośliwości [9].

W 2005 roku Kimura i wsp. opublikowali skalę oceny dla guzów chromochłonnych i pozanadnerczowych współczulnych przyzwojaków w oparciu o kryteria architektury histologicznej, komórkowości, martwicy koagulacyjnej, inwazji naczyń i torebki guza, indeksu proliferacyjnego Ki-67 oraz typów wydzielania katecholamin [14]. Zastosowanie omawianej skali pozwala zakwalifikować przyzwojaki do jednej z trzech grup: dobrze, średnio lub słabo zróżnicowanych guzów. Różnice między grupami korelują z potencjałem przerzutowania i z przeżyciami, jednak nadal pozostaje część guzów dobrze zróżnicowanych, które przerzutują, co wskazuje na ograniczenia w praktycznym zastosowaniu skali Kimury [15]. Histopatologia przyzwojaków pierwotnych i guzów przerzutowych jest zwykle taka sama. Jedynie niektóre guzy przerzutowe charakteryzują się większym indeksem proliferacyjnym lub mniejszą ilością komórek podporowych [15]. W analizie zbiorczej dotyczącej chorych z rozpoznaniem przyzwojaka lub guza chromochłonnego 10-letnie prawdopodobieństwo wznowy oraz zezłośliwienia szacowane jest na około 20% [16].

## Objawy

Objawy kliniczne prezentowane u pacjentów z rozpoznaniem przyzwojakiem ściśle związane są z lokalizacją guza. Do najczęstszych symptomów należą pulsujące lub ciągłe szumy uszne, ubytek lub utrata słuchu, wyciek z ucha, bóle głowy czy dysfunkcja nerwów czaszkowych: językowo-gardłowego (IX), błędnego (X), dodatkowego (XI), podjęzykowego (XII), zwłaszcza u chorych z dużą masą guza. Większe guzy okolicy kłębka szyjnego są widoczne podczas badania laryngologicznego w gardle środkowym lub wyczuwalne w badaniu palpacyjnym szyi, będąc pierwszym objawem przyzwojaka, co jest przyczyną zgłoszenia się do lekarza i rozpoczęcia procesu diagnostycznego. Zdarza się także chryпка (będąca wynikiem porażenia nerwu krtaniowego wstecznego — gałęzi n. X) oraz dysfagia.

Głównym objawem przyzwojaka szyjno-bębenkowego jest pulsujący szum uszny i niedosłuch przewodzeniowy. W badaniu otoskopowym można często stwierdzić niebieską masę guza, przeświecającą przez błonę bębenkową. Po

zastosowaniu dodatniego ciśnienia na błonę bębenkową podczas badania wziernikiem pneumatycznym masa ta może zblednąć. Jest to tzw. objaw Browna i świadczy o naczyniowej naturze guza. Niekiedy przyzwojacom towarzyszą nietypowe objawy kliniczne, takie jak obfite poty (diaforeza), zaczerwienienie twarzy, niepokój, zawroty głowy, zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze. Są one efektem wydzielania katecholamin i w skrajnych przypadkach mogą stanowić bezpośrednie zagrożenie życia. W pojedynczych przypadkach utrata masy ciała oraz dolegliwości bólowe kośćca mogą sugerować rozpoznanie złośliwego charakteru przyzwojaka [17].

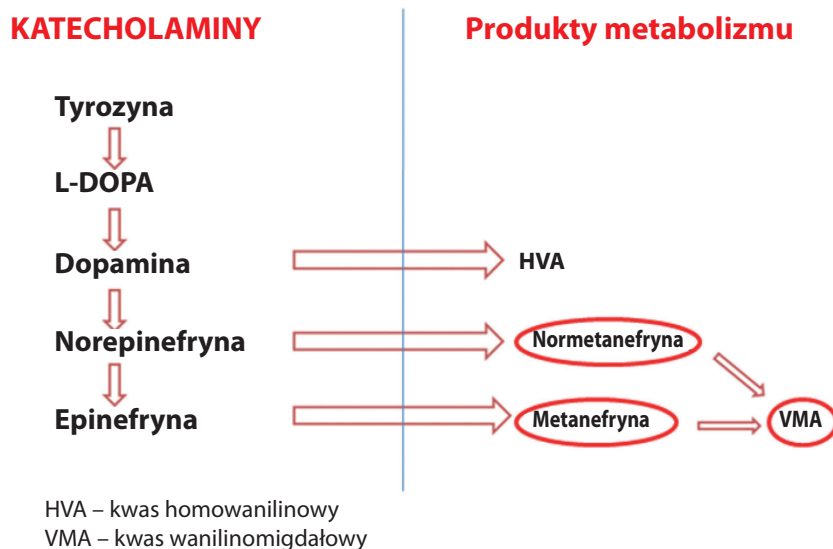
### Diagnostyka obrazowa

Zastosowanie klasycznej i dopplerowskiej ultrasonografii z powodu dostępności dotyczy głównie lokalizacji kłębka szyjnego. Niehomogenne, lite guzy z bogatą siecią naczyń krwionośnych wymagają poszerzenia diagnostyki. Badaniem, które zwykle jako pierwsze sugeruje przyzwojaka, jest tomografia komputerowa z kontrastem. Z powodu bogatego unaczynienia przyzwojaków typowym obrazem tomograficznym są dobrze odgraniczone hiperdensyjne guzy. TK pozwala także na uwidocznienie destrukcji kostnej, której potwierdzenie lub wykluczenie wpływa na określenie stopnia zaawansowania przyzwojaka (Załącznik). W przypadku podejrzenia przyzwojaka w TK z kontrastem należy wykonać rezonans magnetyczny. Przyzwojaki po podaniu kontrastu gadolinowego wykazują silne wzmocnienie. Ponadto charakterystyczny obraz „soli z pieprzem” w sekwencji T2 pozwala na potwierdzenie podejrzanego o przyzwojaka w tomografii komputerowej charakteru guza [18, 19]. Z tego

powodu, ale przede wszystkim ze względu na duże ryzyko krwotoku z guza biopsja nie jest wymagana do potwierdzenia rozpoznania. Niezbędnym badaniem przy kwalifikacji pacjentów do resekcji przyzwojaka jest angiografia, pozwalająca na zobrazowanie sieci naczyń zaopatrujących i odprowadzających krew. Spotykane w literaturze określenie „objaw liry” odnosi się do charakterystycznego obrazu przyzwojaka w angiografii, gdy tętnice szyjne wewnętrzna i zewnętrzna są od siebie odsunięte przez rozwijającą się między nimi masę guza. W diagnostyce przyzwojaków wykorzystywane są także metody obrazowania będące domeną medycyny nuklearnej, takie jak pozytonowa tomografia emisyjna (znaczniki <sup>68</sup>Ga-DOTATATE, <sup>18</sup>F-FDG, <sup>18</sup>F-DOPA) oraz scyntygrafia MIBG 131-I (m-jodobenzylguanidyna znakowana jodem), a także z użyciem znakowanych analogów somatostatyny. Wskazaniem do ich wykonania jest rozpoznanie wielogniskowych przyzwojaków oraz przyzwojaki występujące rodzinnie (zwłaszcza z obecnością mutacji SDH) w celu wykluczenia przerzutów odległych [16].

### Diagnostyka laboratoryjna przy podejrzeniu przyzwojaków wydzielających

U wszystkich pacjentów, u których na podstawie badań obrazowych rozpoznano przyzwojaka, konieczne jest przeprowadzenie diagnostyki biochemicznej obejmującej oznaczenie wydalania metoksykatecholamin frakcjonowanych (metanefryna, normetanefryna, metoksytyramina) w dobowej zbiórce moczu lub wolnych metoksykatecholamin w surowicy w zależności od możliwości ośrodka prowadzącego, a także chromograniny A [6]. Przemiany metaboliczne katecholamin i ich metabolity przedstawia rycina 1.



Rycina 1. Przemiany biochemiczne katecholamin (na podstawie [13])

## Leczenie

Leczenie przyzwojaków jest zagadnieniem interdyscyplinarnym. Wybór postępowania terapeutycznego zależy od lokalizacji i wymiarów guza, wieku chorego, chorób współistniejących, czynności wydzielniczej oraz woli pacjenta. Najwłaściwszym kryterium końcowym, stosowanym do analiz porównujących skuteczność poszczególnych metod, jest kontrola miejscowa (LC — *local control*) oraz zachowanie funkcji nerwów. Przeżycie całkowite (OS — *overall survival*) nie ma większego znaczenia ze względu na łagodny charakter większości zmian [1].

Stosuje się następujące metody postępowania:

- aktywna obserwacja
- resekcja chirurgiczna
- embolizacja
- radioterapia
- leczenie systemowe
- farmakoterapia.

## Aktywna obserwacja

Wybór tego postępowania zalecany jest zwłaszcza u starszych chorych bez objawów choroby, którzy są obciążeni poważnymi schorzeniami współistniejącymi. Uzasadnieniem dla prowadzenia aktywnej obserwacji jest powolny wzrost guza, 0,5–5 mm w ciągu roku, oraz czas podwojenia masy guza: od 6 miesięcy do 21 lat [20, 21].

## Resekcja chirurgiczna

Zabieg operacyjny możliwy jest do wykonania w większości lokalizacji przyzwojaków (zwłaszcza w przypadku przyzwojaków kłębka szyjnego wielkości poniżej 5 cm). Wycięcie guza stanowi metodę z wyboru u chorych z przyzwojakami przerzutującymi (tumoroktomia wraz limfangiektomią szyjną) oraz z przyzwojakami wydzielającymi (porównując resekcję guza z samodzielną RTH, po leczeniu promieniami uzyskano stabilizację guza, z niewielkim wpływem na zahamowanie wydzielania). Bogate unaczynienie oraz lokalizacja w regionie głowy i szyi sprawiają, że zabieg operacyjny obciążony jest ryzykiem uszkodzenia nerwów i naczyń oraz utratą odruchu z baroreceptorów, zwłaszcza przy obustronnej resekcji przyzwojaków kłębka szyjnego, co wiąże się z deregulacją ciśnienia tętniczego krwi. W przypadku przyzwojaków nerwu błędnego raportowane w piśmiennictwie ryzyko uszkodzenia nerwu X jest bliskie 100% [7]. Ryzyko zgonu u chorych z przyzwojakami kłębka szyjnego i nerwu błędnego poddanych leczeniu chirurgicznemu wynosi 1,6% [22].

Przeciwwskazaniami do resekcji chirurgicznej są:

- guzy podstawy czaszki (trudności w uzyskaniu całkowitej resekcji guza),
- obustronne przyzwojaki w regionie głowy i szyi,
- przyzwojaki wieloogniskowe,
- guzy > 5 cm (wymagają rekonstrukcji naczyń szyjnych).

## Embolizacja

Podanie materiału wywołującego okluzję naczyń jest rzadko stosowane jako samodzielna metoda leczenia. Najczęściej embolizację wykonuje się w skojarzeniu z resekcją guza, którą powinno się przeprowadzić najlepiej w ciągu 48h od aplikacji materiału embolizującego (alkohol poliwinylowy, *tris-acryl gelatin microspheres*, etanol, spirale platynowe) w celu uniknięcia wytworzenia krążenia obocznego [23]. Po raz pierwszy embolizacja została opisana i rekomendowana przez Robertsona w 1972 r. Czas od embolizacji do podjęcia decyzji o następnym leczeniu, w tym o zabiegu operacyjnym, zależy od ustąpienia lub zmniejszenia się dolegliwości przed embolizacją oraz — koniecznie — wykonania kontrolnego badania, w tym angio-CT [24]. Do zalet tego postępowania zalicza się zmniejszenie masy guza, co poprawia warunki resekcyjności oraz zmniejszenie przepływu w naczyniach lub całkowite ich zamknięcie, a co za tym idzie, zmniejszenie ryzyka krwawienia podczas zabiegu. Należy jednak pamiętać o podwyższonym ryzyku udaru niedokrwiennego mózgu w przypadku przemieszczenia się materiału okluzyjnego.

## Radioterapia

Napromienianie jest powszechnie uznaną metodą leczenia przyzwojaków, którego efektem jest utrata zdolności do podziału komórek, powstanie zatorów naczyniowych i w następstwie zwłóknienie naczyń. Obecnie radioterapię uważa się za najlepszą metodę leczenia przyzwojaków bez względu na ocenę resekcyjności guza. Intencją tego postępowania nie jest uzyskanie całkowitej regresji guza, a zahamowanie jego wzrostu. Skuteczność RTH oceniana w kontrolnych badaniach obrazowych definiowana jest jako brak progresji guza lub częściowa regresja (częściowa regresja u 61% chorych — zmniejszenie średnio o 23% wyjściowych wymiarów guza). W porównaniu do zabiegu operacyjnego radioterapia pozwala zachować funkcję nerwów i wiąże się z dużo mniejszym ryzykiem powikłań naczyniowych. Stanowi metodę z wyboru u chorych z rozpoznaniem przyzwojakiem podstawy czaszki oraz nerwu błędnego. Wśród metod radioterapii zastosowanie znajduje standardowa radioterapia 3D z pól zewnętrznych (EBRT), radioterapia stereotaktyczna (SBRT) oraz radiochirurgia (SRS). Konwencjonalnie frakcjonowaną EBRT zwykle prowadzi się, niezależnie od wielkości guza, do dawki całkowitej 45 Gy w ciągu 5 tygodni [25]. Istnieją doniesienia, że częstość wznów wzrasta powyżej 1%, gdy leczenie promieniami prowadzi się do dawki całkowitej poniżej 40 Gy [26]. Techniki radioterapii stereotaktycznej prowadzonej w kilku (zwykle 3–5) frakcjach do dawki całkowitej 21–25 Gy lub radiochirurgii (12–32 Gy podanych jednorazowo) mają szczególne zastosowanie w przypadku guzów wielkości do 3 cm. Frakcjonowanie uzależnione jest także od objętości guza. Wykazano także wyższe ryzyko neuropatii po leczeniu stereotaktycznym w porównaniu do EBRT. Obserwowano lepsze wyniki po zastosowaniu jednoraz-

zowo 15 Gy w porównaniu do jednorazowego podania 13 Gy. Dowiedziano, że wyniki radioterapii są niezależne od zastosowanej techniki radioterapii (EBRT vs SBRT vs SRS). Bardzo ważnym aspektem jest jednak kryterium kwalifikacji do każdej z tych metod, którym jest wielkość guza [1]. Udowodniono także, że zabieg operacyjny po RTH nie poprawia wyników leczenia [27]. W przyzwojakach wydzielających, pomimo podwyższenia dawek EBRT do 64–70 Gy, nie uzyskuje się zadowalającego efektu hamującego wydzielanie, dlatego w tych przypadkach metodą z wyboru jest resekcja guza z ewentualną RTH pooperacyjną po uwzględnieniu wyniku badania histopatologicznego. Amerykańscy badacze dokonali metaanalizy kilku sposobów leczenia przyzwojaków. Wśród nich znalazły się: całkowita resekcja, częściowa resekcja, radiochirurgia oraz częściowa resekcja połączona z radiochirurgią. Najlepsze wyniki pod względem wznowy choroby uzyskano po zastosowaniu radiochirurgii jako metody samodzielnej [28]. Ogólnodostępne dane pochodzące z wielu publikacji wskazują na 5- i 10-letnią kontrolę miejscową choroby po zastosowaniu radioterapii, odpowiednio u 99% oraz 96% chorych, co sprawia, że wyniki leczenia promieniami są co najmniej porównywalne lub lepsze w stosunku do zabiegu operacyjnego [29]. 5-letnie przeżycie na podstawie danych pochodzących z amerykańskiego rejestru National Cancer Data wynosi 60% w przypadkach przyzwojaków przerzutu-jących do regionalnych węzłów chłonnych [7]. Radioterapia niesie ze sobą także działania niepożądane w postaci: zapalenia błon śluzowych, suchości jamy ustnej, nudności, postępującej utraty słuchu prowadzącej do głuchoty, osteonekrozy, zwłóknienia tkanek miękkich, martwicy mózgu, przewlekłego zapalenie ucha, płynotoku (*otorrhea*), porażenia nerwów VI, VII, VIII — po podaniu dawek > 64 Gy, szczękostisku, a także wtórnych nowotworów (mięsaki) [21, 30–32]. Śmiertelność związana z radioterapią konwencjonalną szacowana jest na około 2%. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem radiochirurgicznym [22]. Według Cummingsa wyniki leczenia po zastosowaniu radioterapii w zależności od objawów przedstawiają się następująco: u 79% chorych obserwuje się zmniejszenie szumów usznych, 30% chorych zgłasza poprawę słuchu, a 5% całkowity powrót słuchu. 62% chorych nie odczuwa poprawy ani pogorszenia słuchu [33]. Poprawa funkcji pozostałych nerwów czaszkowych dotyczy ok. 30% pacjentów [1].

### Leczenie systemowe

W przypadku stwierdzenia złośliwych przyzwojaków, co — jak wspomniano — dotyczy chorych, u których wykryto przerzuty, leczenie systemowe stanowi podstawową opcję terapeutyczną. Leczenie powinno być prowadzone przez doświadczony zespół składający się ze specjalistów w dziedzinie endokrynologii, medycyny nuklearnej oraz onkologii klinicznej. Do leczenia wykorzystuje się radioizotopy <sup>131</sup>I-MIBG (w przypadkach adekwatnego wychwytu potwierdzonego

w scyntygrafii <sup>123</sup>I- lub <sup>131</sup>I-MIBG), a także znakowane izotopowo analogi somatostatyny (w przypadkach potwierdzenia obecności receptorów somatostatynowych w badaniu <sup>99m</sup>Tc Tekrotyd lub PET<sup>68</sup>Ga-Dotatate). Szybka progresja zmian może być wskazaniem do zastosowania chemioterapii w oparciu o schemat CVD (cyklofosfamid, winkrystyna, dakarbazyna). Stosowane są także etopozyd, cisplatyna oraz arabinozy cytozyny. Istnieją także pojedyncze doniesienia o skuteczności temozolomidu. W ramach badań klinicznych prowadzi się próby wykorzystania leczenia celowanego z zastosowaniem axitynibu, pazopanibu czy sunitynibu [16].

### Farmakoterapia

Leczenie farmakologiczne nie ma zastosowania w leczeniu przyczynowym, choć często znajduje zastosowanie w przypadkach przyzwojaków wydzielających, zwłaszcza przed planowanym zabiegiem operacyjnym. Lekami pierwszego wyboru są selektywne alfa-1-blokerzy jako leki kontrolujące ciśnienie tętnicze i zapobiegające przełomowi katecholaminergicznemu i tachykardii podczas leczenia operacyjnego. W przypadku braku zadawalającej kontroli hemodynamicznej możliwe jest dołączenie do terapii blokerów kanału wapniowego. Beta-blokerzy mogą być użyte w celu kontroli tachykardii dopiero po 2–3 dobach stosowania alfa-1-blokera. Wcześniejsze wprowadzenie leków blokujących receptory beta zagraża rozwojem przełomu nadciśnieniowego [6, 34].

### Podsumowanie

Pryizwojaki, pomimo bardzo rzadkiego występowania, prezentują się pod względem swych cech biologicznych jako heterogenna grupa nowotworów. Objawy choroby są ściśle związane z lokalizacją guza, a charakterystyczny obraz w badaniu tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego jest wystarczający do ustalenia rozpoznania bez konieczności badania cytologicznego czy histopatologicznego. Schemat postępowania terapeutycznego daje możliwość wyboru pomiędzy obserwacją, leczeniem chirurgicznym oraz leczeniem zachowawczym. Najważniejszymi kryteriami decydującymi o sposobie leczenia jest lokalizacja, wielkość guza i jego czynność hormonalna. Porównywalne wyniki po resekcji guza oraz po radioterapii sprawiły, że o wyborze postępowania decyduje ilość możliwych powikłań po zastosowaniu każdej z tych metod, dzięki czemu radioterapię można uznać za postępowanie z wyboru w leczeniu przyzwojaków regionu głowy i szyi.

**Konflikt interesów:** nie zgłoszono

**dr n. med. Paweł Polanowski**

I Klinika Radioterapii i Chemioterapii

Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie

ul. Wyrzeże Armii Krajowej 15

44–101 Gliwice

e-mail: polanowskipawel@gmail.com

Otrzymano: 4 czerwca 2018 r.

Przyjęto do druku: 25 lipca 2018 r.

## Piśmiennictwo

1. Hu K, Persky MS. Treatment of head and neck paragangliomas. *Cancer Control* 2016; 23: 228–241.
2. Śniatowska M, Waliszewska-Prośół M, Koszewicz M i wsp. Przyzwyczajający z objawami niedystonicznego kręczy karku. *Pol Przegl Neurol* 2015; 11: 178–182.
3. Baza Krajowego Rejestru Nowotworów.
4. Sawicki W. *Histologia*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2003: 377–379.
5. *Endokrynologia kliniczna: praca zbiorowa*. Milewicz A (red.). Wrocław: Polskie Wydawnictwo Endokrynologiczne, 2012: 424–445.
6. Lenders J, Duh QY, Eisenhofer G i wsp. Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1915–1942.
7. Bernier J. *Head and neck cancer: multimodality management*. New York: Springer, 2011: 569–579.
8. El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR i wsp. (red.). *WHO classifications head and neck tumors*. Lyon: IARC, 2017: 276–284.
9. Kiziltan HS, Ozucer B, Eris AH i wsp. Bilateral carotid paraganglioma: surgery and radiotherapy. *Clin Med Insights Case Rep* 2014; 7: 53–57.
10. Pillai S, Gopalan V, Smith RA i wsp. Updates on the genetics and the clinical impacts on pheochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016; 100: 190–208.
11. Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC i wsp. Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 2002; 39: 178–183.
12. Mysiorek D. Head and neck paragangliomas: an overview. *Otolaryngol Clin North Am* 2001; 34: 829–836.
13. Castrucci WA, Chiang VL, Hulinsky I i wsp. Biochemical and clinical responses after treatment of a catecholamine-secreting glomus jugulare tumor with gamma knife radiosurgery. *Head Neck* 2010; 32: 1720–1727.
14. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T i wsp. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 2005; 16: 23–32.
15. Mete O, Asa SL (red.). *Endocrine pathology*. Cambridge: Cambridge University Press, 2016.
16. Angelousi A, Kassi E, Zografos G i wsp. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Clin Invest* 2015; 45: 986–997.
17. Parenti G, Zampetti B, Rapizzi E i wsp. Updated and new perspectives on diagnosis, prognosis, and therapy of malignant pheochromocytoma/paraganglioma. *J Clin Oncol* 2012; 2012: 872713.
18. Hu K, Persky MS. Multidisciplinary management of paragangliomas of the head and neck, Part 1. *Oncology (Williston Park)* 2003; 17: 983–993.
19. Brink I, Hoegerle S, Klisch J i wsp. Imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Fam Cancer* 2005; 4: 61–68.
20. Kataria T, Bisht SS, Mitra S i wsp. Synchronous malignant vagal paraganglioma with contralateral carotid body paraganglioma treated by radiation therapy. *Rare Tumors* 2010; 2: e21.
21. Farr HW. Carotid body tumors. A thirty year experience at Memorial Hospital. *Am J Surg* 1967; 114: 614–619.
22. Suárez C, Rodrigo JP, Bodeker CC i wsp. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck* 2013; 35: 1195–1204.
23. Andrews JC, Valavanis A, Fisch U. Management of the internal carotid artery in surgery of the skull base. *Laryngoscope* 1989; 99: 1224–1229.
24. Lund VJ, Howard DJ, Wei W i wsp. *Tumors of the nose, sinuses and nasopharynx*. Stuttgart; New York: Thieme, 2014.
25. Evenson LJ, Mendenhall WM, Parsons JT i wsp. Radiotherapy in the management of chemodectomas of the carotid body and glomus vagale. *Head Neck* 1998; 20: 609–613.
26. Mendenhall WM, Parsons JT, Stringer SP i wsp. Radiotherapy in the management of temporal bone chemodectoma. *SkullBase Surg* 1995; 5: 83–91.
27. Kim JA, Elkon D, Lim ML i wsp. Optimum dose of radiotherapy for chemodectomas of the middle ear. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980; 6: 815–819.
28. Gottfried ON, Liu JK, Couldwell WT. Comparison of radiosurgery and conventional surgery for the treatment of glomus jugulare tumors. *Neurosurg Focus* 2004; 7: E4.
29. Gilbo P, Tariq A, Morris CG i wsp. External-beam radiation therapy for malignant paraganglioma of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2015; 36: 692–696.
30. Powell S, Peters N, Harmer C. Chemodectoma of the head and neck: results of treatment in 84 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 919–924.
31. Dawes PJ, Filippou M, Welch AR i wsp. The management of glomus jugulare tumours. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1987; 12: 15–24.
32. Lybeert ML, van Andel JG, Eijkenboom WM i wsp. Radiotherapy of paragangliomas. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1984; 9: 105–109.
33. Cummings BJ, Beale FA, Garrett PG i wsp. The treatment of glomus tumors in the temporal bone by megavoltage radiation. *Cancer* 1984; 53: 2635–2640.
34. *Interna Szczeklika 2015*. Gajewski P (red.). Kraków: Medycyna Praktyczna, 2015: 1352–1357.
35. Trombetta M, Silverman J, Colonias A i wsp. Paraganglioma: a potentially challenging tumor. *Oncology (Williston Park)* 2008; 22: 341–343.
36. Jackson CG, Harris PF, Glasscock ME 3<sup>rd</sup> i wsp. Diagnosis and management of paragangliomas of the skull base. *Am J Surg* 1990; 159: 389–393.
37. Fisch U, Mattox DE. *Microsurgery of the skull base*. Stuttgart; New York: Thieme-Verlag, 1988: 149–152.
38. Capatina C, Ntali G, Karavitaki N i wsp. The management of head-and-neck paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20: R291–R305.
39. Shamblyn WR, ReMine WH, Sheps SG i wsp. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg* 1971; 22: 732–739.
40. Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V i wsp. Does Shamblyn's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblyn's classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 171–175. [Errata in: *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006; 263: 1161].
41. Ng E, Duncan G, Choong AM i wsp. Sclerosing paragangliomas of the carotid body: A series of a rare variant and review of the literature. *Ann Vasc Surg* 2015; 29: 1454.e5–1454.e12.

## Załącznik

### Klasyfikacja Glasscocka i Jacksona

#### Przyzwójaki kłęбка szyjnego [35]

- I — niewielki guz obejmujący okolicę opuszki żyły szyjnej, ucho środkowe oraz wyrostek sutkowaty,
- II — guz rosnący poniżej przewodu słuchowego wewnętrznego — możliwa ekspansja wewnątrzczaszkowa,
- III — guz szerzy się na szczyt piramidy kości skroniowej — możliwa ekspansja wewnątrzczaszkowa,
- IV — guz przechodzący poza szczyt piramidy kości skroniowej na stok lub dół podsukroniowy — możliwa ekspansja wewnątrzczaszkowa.

#### Przyzwójaki bębnekowe [36]

- okres I — niewielki guz w okolicy promontorium,
- okres II — guz wypełnia jamę bębnekową,
- okres III — wypełnia jamę bębnekową, wnika do wyrostka sutkowatego,
- okres IV — wypełnia jamę bębnekową, wyrostek sutkowaty i przewód słuchowy, zewnętrzny, może naciekać w kierunku tętnicy szyjnej wewnętrznej.

### Klasyfikacja Fischera i Mattoxa [37, 38]

Klasyfikacja przyzwójaków szyjno-bębnekowych (dawne nazewnictwo)

- stopień A — guz rozwija się ze splotu bębnekowego,
- stopień B — guz rozwija się w *hypotympanum*, nacieka ucho środkowe i wyrostek sutkowaty,
- stopień C1 — guz niszczy otwór kanału tętnicy szyjnej, bez naciekania tętnicy szyjnej,
- stopień C2 — niszczy część pionową kanału tętnicy szyjnej,
- stopień C3 — niszczy część poziomą kanału tętnicy szyjnej, bez naciekania otworu poszarpanego,
- stopień C4 — nacieka otwór poszarpany i zatokę jamistą,
- stopień De1/2 — guz rozrasta się wewnątrzczaszkowo, ale zewnątrzoponowo: De1 nie więcej niż 2 cm, De2 — więcej niż 2 cm,
- stopień Di1/2/3 — guz rozrasta się wewnątrzczaszkowo i wewnątrzoponowo: Di1 do 2 cm; Di2 — między 2 a 4 cm; Di3 — więcej niż 4 cm.

**Tabela II.** Klasyfikacja przyzwójaków wg Shamblina [39]

Stopień	Guz	Stopień trudności resekcji guza	Zabieg operacyjny
I	Guz rozdziela ICA oraz ECA, przylega do rozdwojenia	niski	Rutynowa dysekcja
II	Częściowo obejmuje naczynia	średni	Podprzydankowa dysekcja
III	Ściśle obejmuje naczynia	wysoki	Częściowa lub całkowita resekcja naczynia

**Tabela III.** Zmodyfikowana klasyfikacja przyzwójaków wg Shamblina [40, 41]

Stopień	Wielkość guza	Objęcie lub naciekanie naczyń szyjnych w obrębie guza	Stopień trudności resekcji guza
I	< 4 cm	Nie obejmuje ani nie nacieka naczyń szyjnych	Brak trudności
II	> 4 cm	Częściowo obejmuje naczynia szyjne	Trudna
IIIA	> 4 cm	Ściśle obejmuje naczynia szyjne	Trudna, wymaga naprawy, usunięcia lub zastąpienia naczynia
IIIB	Każda	Stopień I, II lub III wg oryginalnej klasyfikacji Shamblina z naciekiem naczyń szyjnych	Konieczne potwierdzenie inwazji ściany naczynia klinicznie i/ lub histopatologicznie