

Jacek Rutkowski, Barbara Szostakiewicz, Jacek Jassem

Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Przyzwojak kłębka szyjnego. Opis przypadku dwóch chorych poddanych radioterapii z modulacją intensywności dawki (IMRT)

Paraganglioma of the neck. Case study of two patients treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT)

Adres do korespondencji:

Lek. Jacek Rutkowski
Klinika Onkologii i Radioterapii,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
Tel.: +48 606 313 016
e-mail: ruten@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Przyzwojak (*paraganglioma*) to bardzo rzadki nowotwór wywodzący się z komórek przyzwojowych układu chemoreceptorowego. Choroba posiada bogatą symptomatologię. W artykule przedstawiono dwa przypadki chorych na przyzwojaka szyi poddanych radioterapii techniką modulacji intensywności dawki (IMRT). U jednego z chorych guz był zlokalizowany obustronnie, co jest szczególnie rzadkim zjawiskiem. Omawiane przypadki przedstawiono na tle doniesień dotyczących skuteczności radioterapii przyzwojaka w porównaniu z leczeniem chirurgicznym.

Słowa kluczowe: przyzwojak, *paraganglioma*, radioterapia z modulacją intensywności dawki

ABSTRACT

Paraganglioma of the head and neck is a very rare tumor originating from paraganglionic cells of the chemoreceptor system. The disease has a rich symptomatology. The article presents two patients treated with intensity modulated radiation therapy (IMRT). In one patient paraganglioma was localized bilaterally, which is a particularly rare occurrence. We also presented current literature on paraganglioma treatment, addressing the effectiveness of radiotherapy compared to surgery.

Key words: paraganglioma, head and neck, intensity modulated radiation therapy

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 5: 274–277

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 5, 274–277
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734–3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Przyzwojak (*paraganglioma*) to rzadki nowotwór, najczęściej wywodzący się z komórek neuroendokrynnych przyzwojowych układu chemoreceptorowego regionu głowy i szyi. Stanowi on około 0,6% wszystkich nowotworów głowy i szyi oraz 0,03% wszystkich nowotworów. Guz może się lokalizować w ciałkach przyzwojowych układu przywspółczulnego (niechromochłonne, *chemodectoma*) umiejscowionych w okolicy naczyń krwionośnych lub w ciałkach układu współczulnego (chromochłonne). Komórki nowotworu zawierają neurosekrecyjne pęche-

rzyki, dlatego uznaje się go za nowotwór neuroendokrynny. Jednocześnie jedynie u 3% chorych z rozpoznaniem przyzwojaka stwierdza się istotną klinicznie zwiększoną aktywność hormonalną [1].

W okolicy głowy i szyi wyróżnia się kilka lokalizacji, w których może rozwijać się guz. Należy do nich okolica opuszki żyły szyjnej wewnętrznej, rozwidlenie tętnicy szyjnej wspólnej (kłębek szyjny), dolny zwój nerwu błędnego oraz jama bębenkowa. Spośród nich najczęstszą lokalizacją, stanowiącą około 60% przypadków, jest okolica kłębka tętnicy szyjnej (carotid body tumor). Przyzwojak w tej lokalizacji występuje

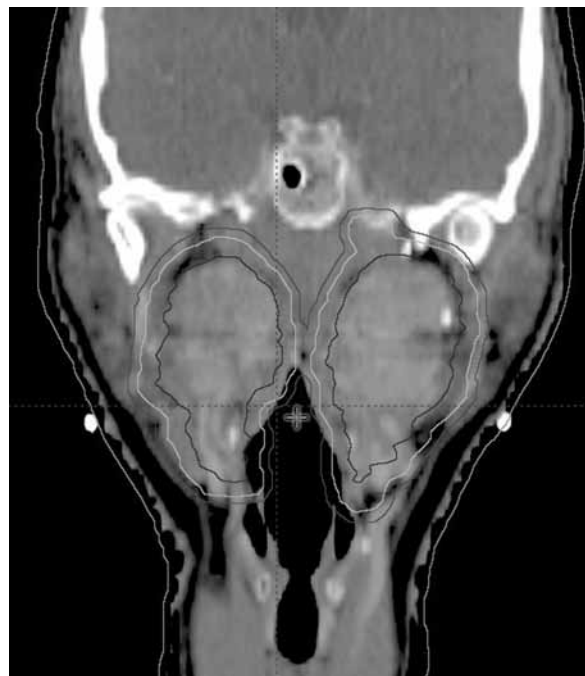
częściej u kobiet, podczas gdy w innych regionach ciała nowotwór ten częściej stwierdza się wśród mężczyzn [1–3]. Choroba może mieć również przebieg wielogniskowy, przy czym w 40% wiąże się to z rodzinnym występowaniem. Sytuacja ta dotyczy około 10% przypadków i może rozwijać się na podłożu zespołu rodzinie występujących kłębczaków związanych z mutacją genu *PGL1*, zespołu mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej 2a i 2b, zespołu Von Hippel-Lindau i zespołu Carneya [1].

Przyzwojak okolicy głowy i szyi ma bogatą i niecharakterystyczną symptomatologię. Może on przebiegać jako choroba skąpoobjawowa i być rozpoznany przypadkowo w trakcie badań wykonanych z innych wskazań. Objawy najczęściej wynikają z masy guza wywołującej ucisk na otaczające tkanki. Mogą to być incydenty utraty przytomności, bóle w okolicy szyi, a także objawy porażenne lub podrażnieniowe wynikające z uszkodzenia nerwów czaszkowych. Dopiero w bardzo zaawansowanym stadium mogą ujawniać się objawy związane z naciekaniem otaczających tkanek. Przybierają one często postać szumów usznych, niedosłuchu, zawrotów głowy czy głuchoty [1, 4, 5].

Dotychczas podstawową metodą leczenia przyzwojaka było radykalne wycięcie nowotworu, a w przypadkach nieoperacyjnych — standardowa radioterapia 2D lub 3D. Obecnie możliwe jest wykorzystanie nowoczesnych metod napromieniania, takich jak technika modulacji intensywności dawki (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) czy radioterapia stereotaktyczna, ale doświadczenie w leczeniu przyzwojaka z zastosowaniem tych technik jest małe.

Opis przypadków

W latach 2008–2010 w klinice leczono dwie kobiety z rozpoznaniem przyzwojaka ustalonym na podstawie badań obrazowych oraz cech klinicznych. Biopsja nowotworu jest błędem w przypadku podejrzenia przyzwojaka, zaniechano więc jej wykonania. Pierwsza chora, w wieku 52 lat, doznała utraty przytomności i przejściowych zaburzeń funkcji ośrodkowego układu nerwowego, przypominających przemijający atak niedokrwienny (TIA, *transient ischemic attack*). Rozpoznanie ustalono na podstawie tomografii komputerowej oraz dopplerowskiego badania ultrasonograficznego tętnic domózgowych. Druga chora, w wieku 38 lat, skarżyła się na szum w prawym uchu o narastającym charakterze oraz zawroty głowy ze zbaczaniem na prawą stronę. Biorąc pod uwagę rozpoznanie czerniaka 5 lat wcześniej, wykonano tomografię komputerową oraz badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) w celu wykluczenia odległej wznowy, co pozwoliło na wykrycie przyzwojaka. W obu przypadkach w badaniu



Rycina 1. Przypadek nr 1 — obustronnie zlokalizowany przyzwojak kłębka szyjnego. Brak naciekania struktur podstawy czaszki

Figure 1. Case no. 1 — Bilaterally localized neck paraganglioma. No infiltration of the cranial base

fizykalnym nie wykazano odchyżeń od normy w zakresie narządów głowy i szyi.

Obraz radiologiczny obu zmian wskazywał na ich punkt wyjścia z kłębka szyjnego. U pierwszej chorej (ryc. 1) nowotwór lokalizował się obustronnie, co jest bardzo rzadkim zjawiskiem. U drugiej chorej guz był zlokalizowany po prawej stronie i był znacznie bardziej zaawansowany miejscowo (ryc. 2). Nacieki nowotworowe sięgały podstawy czaszki, niszcząc piramidę kości skroniowej i wnikając do żyły szyjnej wewnętrznej. Ponadto patologiczna masa modelowała mózdzek, bez jego bezpośredniego naciekania.

Obu chorych nie zakwalifikowano do operacyjnego leczenia z powodu zbyt dużego zaawansowania zmian oraz wysokiego ryzyka zabiegu. W tej sytuacji leczeniem z wyboru była radykalna radioterapia.

W obu przypadkach zastosowano technikę IMRT z użyciem fotonów o wysokiej energii emitowanych przez przyspieszacz liniowy. W przypadku chorej z obustronnym nowotworem zastosowano napromienianie o całkowitej średniej dawce 48,4 Gy w obszarze PTV w 22 frakcjach, przy użyciu 5 pól o energii 6 MeV oraz 2 pól o energii 15 MeV. Przyjęte maksymalne dawki promieniowania dla narządów krytycznych zostały przekroczone tylko w odniesieniu do ślinianek przyusznych, w przypadku których dawkę 26Gy podano



Rycina 2. Przypadek nr 2 — przyzwojak prawego kłębka szyjnego. Widoczne naciekanie struktur kostnych podstawy czaszki

Figure 2. Case no. 2 — Paraganglioma of the right neck. Infiltration of the cranial base is present

na 70,2% objętości ślinianki lewej i 55% objętości ślinianki prawej.

Druga chora otrzymała napromienianie techniką IMRT z użyciem 3 wiązek o energii 15 MeV oraz 3 o energii 6 MeV, w dawce 54 Gy w 27 frakcjach. Oprócz prawej ślinianki przyusznej znajdującej się w zaplanowanym obszarze napromieniania (PTV, *planning target volume*), w pozostałych narządach krytycznych nie przekroczono dopuszczalnych dawek promieniowania.

W obu przypadkach leczenie zrealizowano bez powikłań i przy dobrej tolerancji. Jedynymi niepożądanymi objawami u obu chorych była przejściowa suchość jamy ustnej. Na podstawie oceny radiologicznej u chorej z obustronnie zlokalizowanym przyzwojakiem uzyskano całkowitą remisję zmian, natomiast u drugiej pacjentki osiągnięto zahamowanie ich wzrostu. W trakcie obserwacji po zakończeniu leczenia (36 miesięcy u pierwszej chorej i 9 miesięcy u drugiej) nie zaobserwowano progresji guzów ani późnych powikłań po radioterapii. Obecnie obie pacjentki czują się dobrze i są poddawane regularnym badaniom kontrolnym.

Dyskusja

Przyzwojak jest nowotworem o bardzo powolnym wzroście. W materiale Jansena i wsp. [4], obejmującym 48 przypadków, średni czas podwojenia objętości guza wynosił 4,2 roku, podczas gdy w przypadku raka wynosi

on około 100 dni. W materiale tym średni przyrost średnicy guza w dłuższej osi wynosił 0,82 mm/rok. Przyzwojak jest nowotworem w zdecydowanej większości łagodnym. Jedynie u kilku procent chorych ma on charakter złośliwy i może się wówczas objawić występowaniem przerzutów, głównie do regionalnych węzłów chłonnych. Obecny stan badań nie pozwala na wyodrębnienie czynników związanych z agresywnym przebiegiem choroby, ani histologicznych cech świadczących o jej złośliwości [1–3].

Przyzwojaki charakteryzują się średnią promienioczułością, ale wysoką promieniowyleczalnością [3, 6]. Ze względu na bardzo rzadkie występowanie strategia leczenia przyzwojaków jest nadal nieustalona. Podstawową metodą jest radykalne chirurgiczne usunięcie guza [1], które — mimo że skuteczne — wiąże się z ryzykiem licznych powikłań. Podczas zabiegu istnieje sięgające 19–50% prawdopodobieństwo trwałego lub przejściowego uszkodzenia nerwów czaszkowych i około 5-procentowe ryzyko zgonu [7]. Pod wpływem radioterapii w dawce około 50 Gy uzyskuje się 90–95% wyleczeń miejscowych, przy toksyczności nieprzekraczającej 2. stopnia według CTC [3, 8–11]. Przy użyciu nowoczesnych technik radioterapii, w tym techniki IMRT lub stereotaktycznej radioterapii, ryzyko podobnych powikłań jest znikome. Radioterapia stwarza jednak pewne ryzyko indukowania wtórnych nowotworów w rejonie głowy i szyi, zwłaszcza u młodych chorych. Analiza doniesień z lat 1966–2005 wskazuje jednak na niskie ryzyko takiego zdarzenia [8]. Podkreśla się także, że radioterapia w przeciwieństwie do leczenia chirurgicznego nie pozwala uzyskać całkowitej remisji, co powoduje, że dolegliwości związane z masą nowotworu mogą się utrzymywać [6]. Niezależnie od tych zastrzeżeń frakcjonowana radioterapia znajduje coraz więcej zwolenników, a bardzo dobre wyniki leczenia przy użyciu nowoczesnych technik powodują, że wiele ośrodków uważa tę metodę za leczenie z wyboru [3, 6, 9, 12]. Dotychczas ze względu na ogromną rzadkość tego nowotworu w ramach badania klinicznego nie dokonano bezpośredniego porównania skuteczności chirurgii i radioterapii.

W planowaniu radioterapii przyzwojaka bardzo istotną rolę odgrywa diagnostyka obrazowa i precyzyjne wyznaczenie objętości tarczowych. Najwięcej danych dotyczy tomografii komputerowej i badania rezonansu magnetycznego, natomiast przydatność ultrasonografii w planowaniu leczenia jest mniejsza [1, 13]. Przyzwojak jest guzem o bardzo bogatym unaczynieniu, a wykonywanie biopsji w celu ustalenia rozpoznania może grozić poważnymi powikłaniami, w tym nawet zgonem, więc postępowania takiego nie zaleca się [1, 6]. Badania naczyniowe, w szczególności angiografia, mogą być przydatne w przypadku podejrzenia złośliwego przebiegu choroby, ponieważ ułatwiają lokalizację zmian przerzutowych [14].

W obu zaprezentowanych w pracy przypadkach obraz i przebieg kliniczny nowotworu był podobny do wcześniej przedstawianych w piśmiennictwie, z wyjątkiem występującej bardzo rzadko obustronnej lokalizacji przyzwójaka u jednej chorej. Niniejsza praca stanowi natomiast jeden z pierwszych opisów zastosowania techniki IMRT w tym nowotworze. Podstawową zaletą tej techniki jest możliwość uzyskania korzystnego rozkładu dawki promieniowania w obszarze PTV i oszczędzenia narządów krytycznych, co jest szczególnie istotne w świetle dobrego rokowania nowotworu. Uzyskane wczesne wyniki leczenia z zastosowaniem techniki IMRT jako wyłącznej metody są obiecujące i wskazują na jej przydatność, jednak wymagają potwierdzenia na większych grupach chorych.

Piśmiennictwo

- Pellitteri P.K., Rinaldo A., Myssiorek D. i wsp. Paragangliomas of the head and neck. *Oral. Oncol.* 2004; 40: 563–575.
- Lee J.H., Barich F., HyndsKarnell L. i wsp. National Cancer Data Base Report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer* 2002; 94: 730–737.
- Lightowers S., Benedict S., Jefferies S.J. i wsp. Excellent local control of paraganglioma in the head and neck with fractionated radiotherapy. *Clin. Oncol.* 2010; 22: 382–389.
- Jansen J.C., van den Berg R., Kuiper A., van der Mey A.G.L., Zwinderman A.H., Cornelisse C.J. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer* 2000; 88: 2811–2816.
- Marsot-Dupuch K. Pulsatile and nonpulsatile tinnitus: a systemic approach. *Semin. Ultrasound CT MR* 2001; 22: 250–270.
- Lekovic G.P., Smith K.A., Feiz-Erfan I., Porter R.W., Biggs C., Shetter A.G. Radiosurgery of jugular foramen tumors. *Oper. Tech. Neurosurg* 2005; 8: 54–60.
- Sajid M.S., Hamilton G., Baker D.M. A multicenter review of carotid body tumour management. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2007; 34: 127–130.
- Krych A.J., Foote R.L., Brown P.D., Garces Y.I., Link M.J. Long-term results of irradiation for paraganglioma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 65: 1063–1066.
- Zabel A., Milker-Zabel S., Huber P. i wsp. Fractionated stereotactic conformal radiotherapy in the management of large chemodectomas of the skull base. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 58: 1445–1450.
- Hinerman R.W., Amdur R.J., Morris C.G., Kirwan J., Mendenhall W.M. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: A 35-year experience. *Head Neck* 2008; 30: 1431–1438.
- Huy P.T., Kania R., Duet M., Dessard-Diana B., Mazon J.J., 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.
- Elshaikh M.A., Mahmoud-Ahmed A.S., Kinney S.E. i wsp. Recurrent head-and-neck chemodectomas a comparison of surgical and radiotherapeutic results. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 52: 953–956.
- Grzesiakowska U., Smorczevska M., Olszewski M. Imaging modalities in diagnosis and treatment monitoring of head and neck non-adrenal paragangliomas. *Wspolcz. Onkol.* 2009; 13: 247–225.
- Cakmakci H., Usal C., Guneri A. Metastatic hypervascular lymph nodes in malignant glomusvagal tumor: Angiography findings. *Clin. Imaging* 2001; 25: 167–170.