

A. Brzozowska<sup>1,2</sup>, P. Cisek<sup>1,2</sup>,  
I. Kordzińska-Cisek<sup>2</sup>,  
Teresa Maćka-Massalska<sup>3</sup>,  
M. Mazurkiewicz<sup>1,2</sup>

Artykuł poglądowy

© ONKOLOGIA I RADIOTERAPIA 4 (34) 2015

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

<sup>2</sup> Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli w Lublinie,

<sup>3</sup> Katedra i Zakład Fizjologii Człowieka, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Adres do korespondencji:

Anna Brzozowska  
Katedra i Zakład Onkologii, Uniwersytet  
Medyczny w Lublinie  
ul. Jaczewskiego 7  
20-090 Lublin, Polska  
Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej  
im. Św. Jana z Dukli w Lublinie  
Tel./fax +48817475682  
annabrzo@poczta.onet.pl

Received: 30.10.2015

Accepted: 27.11.2015

Published: 28.12.2015

### STATYSTYKA

Liczba słów	2924
Tabele	0
Ryciny	1
Piśmiennictwo	46

### WSTĘP

Przyzwojaki (paraganglioma) są nowotworami wywodzącymi się z pierwotnego grzebienia nerwowego i pochodzą z ciała przyzwojowego układu współczulnego oraz przyzwojowego [1]. Według niektórych klasyfikacji również rdzeń nadnerczy, ze względu na pochodzenie z grzebienia nerwowego jest zaliczany do ciała przyzwojowego układu współczulnego. Przyzwojaki są bardzo rzadkimi nowotworami, występującymi z częstością 2-8 przypadków na milion [2]. Odpowiadają one za 0,2-0,6% przypadków nadciśnienia tętniczego oraz stanowią do 5 % przypadków guzów nadnerczy [3]. W regionie głowy i szyi najczęściej występują przyzwojaki układu przyzwojowego, zlokalizowane wzdłuż dużych naczyń. Najczęstsze to przyzwojak kłębka szyjnego, przyzwojak szyjno-bębenkowy oraz przyzwojaki nerwu błędnego [4]. Przyzwojak tętnicy szyjnej występuje najczęściej u mężczyzn, zaś przyzwojaki nerwu błędnego u kobiet

### Streszczenie

Przyzwojaki są rzadkimi nowotworami neuroendokrynnymi występującymi w wielu lokalizacjach, zarówno w rejonie głowy i szyi jak i poza tym obszarem. Większość przyzwojaków to guzy łagodne, ale w 20% mają charakter złośliwy, manifestujące się tendencją do dawania przerzutów. Brak jest dużych prospektywnych randomizowanych badań klinicznych, będących podstawą opracowania standardów leczenia przyzwojaków, szczególnie postaci złośliwych. Doniesienia, przedstawiające różne metody postępowania w przyzwojakach, opierają się jedynie na małych grupach pacjentów. W poniższej pracy przedstawiono przegląd metod diagnostyki i leczenia przyzwojaków regionu głowy i szyi, ze szczególnym uwzględnieniem radioterapii, która stanowi skuteczną i bezpieczną opcję postępowania w tych nowotworach.

**Słowa kluczowe** przyzwojaki, nowotwory głowy i szyi, radioterapia

[4]. Średni wiek zachorowania to 50 lat, natomiast bardzo rzadko przyzwojaki pojawiają się u dzieci [5]. W większości przypadków paraganglioma są nowotworami łagodnymi, złośliwe formy występują zaledwie w 6-19% wszystkich zachorowań. Poza rdzeniem nadnerczy przyzwojaki najczęściej występują w regionie głowy i szyi. Brak jest obecnie precyzyjnych kryteriów histopatologicznych, pozwalających jednoznacznie odróżnić guzy łagodne od złośliwych. O złośliwości może świadczyć obecność martwicy centralnej w guzie, nadmierne unaczynienie lub zwiększony indeks mitotyczny. Niewątpliwym kryterium klinicznym odróżniającym przyzwojaki złośliwe od łagodnych, jest zdolność do tworzenia przerzutów, zarówno regionalnych, jak i odległych.[4]. Przyzwojaki złośliwe występują najczęściej w okolicy nerwu błędnego (19%), następnie tętnicy szyjnej (6%) i w okolicy zwoju szyjno-bębenkowego (2-4%) [6]. Przerzuty odległe zlokalizowane są najczęściej w płucach, wątro-

bie, kościach i skórze [7]. Stwierdzono, że około 1-3% przyzwojaków regionu głowy i szyi posiada aktywność biologiczną i wydziela katecholaminy, posiadające zdolności wydzielnicze i pełniące funkcję chemoreceptorów [5].

40% wszystkich przyzwojaków związanych jest z obecnością mutacji germinalnych, powiązanych z wieloma zespołami genetycznymi [8]. Jednym z nich jest neurofibromatoza typu 1 (NF1), zespół genetyczny dziedziczny autosomalnie dominująco, cechujący się zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory. W zespole tym występuje także podwyższone, w porównaniu do populacji ogólnej, ryzyko powstawania przyzwojaków, sięgające 5% przypadków, z czego 12% z nich to przyzwojaki złośliwe, zarówno jedno- jak i obustronne. Średni wiek zachorowania na przyzwojaki wśród chorych na NF1 wynosi 42 lata i jest nieco niższy niż w populacji ogólnej. [9]. MEN 2 z kolei jest zespołem dziedzicznym autosomalnie dominująco, w którym aż w 50% przypadków występują przyzwojaki, a połowa z nich to przyzwojaki obustronne. Złośliwe przyzwojaki stanowią w tej grupie 5% przypadków [10]. Mutacja w genie VHL, odpowiadająca za zespół von Hippa Lindau predysponuje do powstawania przede wszystkim nowotworów nerek oraz ośrodkowego układu nerwowego. Jedno i obustronne przyzwojaki występują u 10-20% chorych z tym zespołem, a średni wiek chorych z zespołem von Hippa Lindau w momencie rozpoznania przyzwojaka to 30 lat [11]. Mutacja autosomalna dominująca genu dehydrogenazy bursztynianowej (*SDH - succinate dehydrogenase*), wchodzącej w skład kompleksu II cyklu oddechowego na błonie wewnętrznej mitochondrium, jest kolejną przyczyną wrodzonego zespołu przyzwojaków. Mutacja podjednostki B enzymu jest odpowiedzialna za większość przypadków wrodzonego zespołu przyzwojaków i wiąże się z 23% ryzykiem powstawania przyzwojaków złośliwych. W przypadku rzadziej występującej mutacji podjednostki D, ryzyko zezłośliwienia jest niższe i wynosi poniżej 5% [12]. Średnia wieku rozpoznania tego zespołu wynosi 32-33 lata [13]. Natomiast mutacja w podjednostce C genu dehydrogenazy mleczanowej jest rzadka, alew przypadku jej wystąpienia aż w 83% przypadków, przyzwojaki lokalizują się w regionie głowy i szyi [14].

## OBJAWY CHOROBY I ROZPOZNANIE

Pacjenci z przyzwojakami często prezentują charakterystyczny zespół objawów: bóle głowy, nadmierną potliwość, kołatanie serca i nadciśnienie tętnicze. Zdarzają się także omdlenia, drżenie rąk z odczuciem niepokoju, hiperglikemia, utrata lub wzrost wagi ciała. Objawy te są zwykle związane z nadmiernym wydzielaniem katecholamin oraz ich pochodnych [15].

Rozwój metod diagnostyki obrazowej spowodował, iż wiele bezobjawowych przyzwojaków wykrywanych jest przypadkowo. Do oceny umiejscowienia oraz zaawansowania klinicznego, a także zdiagnozowania guzów synchronicznych największe zastosowanie ma tomografia

komputerowa oraz rezonans magnetyczny [16]. Do wykrycia zmian synchronicznych może także posłużyć scyntygrafia receptorów somatostatynowych. Ma ona szczególne zastosowanie w przypadkach wykrycia mutacji, predysponujących do powstania przyzwojaków, głównie w zespole wrodzonych przyzwojaków [17]. Aktywnego poszukiwania zmian o charakterze paraganglioma wymagają także sytuacje takie jak: rodzinne występowanie przyzwojaków, obecność licznych przyzwojaków, wykrycie przyzwojaka u osoby poniżej 40 roku życia lub podejrzenie obecności mutacji w genie SDH [18]. Do innych metod diagnostycznych, służących przede wszystkim ocenie w chorobie przerzutowej służą scyntygrafia I-131MIBG oraz PET-CT [19]. Angiografia może być szczególnie pomocna w ocenie zaawansowania miejscowego przyzwojaka, zwłaszcza w sytuacji planowanego zabiegu chirurgicznego przed którym ze względu na bogate unaczynienie guza oraz związane z tym ryzyko krwawienia nie zaleca się rutynowo wykonywania biopsji zmiany [16].

W przyzwojakach wydzielających katecholaminy występuje podwyższony poziom metanefryny zarówno we krwi jak i w dobowej zbiorce moczu. Testy przesiewowe, wykrywające podwyższony poziom metanefryny charakteryzują się 90% czułością w wykrywaniu wydzielającego przyzwojaka, przy czym obecność podwyższonego poziomu metanefryny we krwi charakteryzuje się wyższą specyficznością niż w moczu (odpowiednio 79-98% i 69-95%) [19]. Pomiar podwyższonego poziomu katecholamin, ze względu na jego duże wahania oraz wrażliwość nawet na minimalną stymulację nie może jednak służyć wykrywaniu wydzielających przyzwojaków. Wyjątkiem są przyzwojaki wydzielające dopaminę przy obecności mutacji w genie SDH [20]. Ze względu na fakt, iż wiele leków takich jak: acetoaminofen, inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, inhibitory monoaminoooksydazy czy alfa i beta blokery, wpływa na wynik testu wydzielającego metanefrynę dając fałszywie pozytywne wyniki, na 10-14 dni przed wykonaniem testu wymagane jest odstawienie powyższych leków [21].

## LECZENIE – OPCJE POSTĘPOWANIA W CHOROBY ZAAWANSOWANEJ MIEJSCOWO

Standardowym postępowaniem w leczeniu łagodnych przyzwojaków jest leczenie operacyjne, którego celem jest radykalna resekcja. Opcją leczenia łagodnych przyzwojaków, dającą dobre wyniki przy niskim ryzyku powikłań jest konwencjonalna radioterapia, a w szczególnych lokalizacjach np. regionu podstawy czaszki – radiochirurgia [22]. U pacjentów w podeszłym wieku, z krótkim spodziewanym czasem przeżycia akceptowaną opcją postępowania jest obserwacja. Dotyczy to szczególnie małych guzów, o stosunkowo powolnym wzroście [5]. Ze względu na rzadkość występowania przyzwojaków złośliwych optymalne postępowanie w ich leczeniu nie jest jednoznacznie ustalone. Mimo radykalnego zabiegu zwykle zaleca się także pooperacyjną radioterapię. Radio-

terapia jest także wskazana w przypadkach zoperowanych nieradykalnie oraz w przypadkach nieoperacyjnych [5]. Decyzja o podjęciu leczenia powinna być podjęta zespołowo, uwzględniając własne doświadczenia, czynniki kliniczne, preferencje pacjenta oraz ryzyko powikłań proponowanych metod.

### Leczenie chirurgiczne

Ze względu na duże ryzyko krwawienia zaleca się wykonanie przed zabiegiem operacyjnym angiografii oraz ewentualnej embolizacji guza [23]. Dodatkowo operacja przyzwojaków wydzielających katecholaminy niesie za sobą ryzyko wyrzutu katecholamin w trakcie zabiegu, gdzie śmiertelność w takich przypadkach sięgała 35-45%. Nowe, mniej agresywne techniki operacyjne oraz podanie leków blokujących receptory alfa-adrenergiczne obniżyły śmiertelność okołoperacyjną w tych przypadkach do 0-2,9%.

Wyniki leczenia operacyjnego przyzwojaków okolicy głowy i szyi są dobre. Papaspyrou i wsp. dokonali retrospektywnej analizy 120 pacjentów operowanych w latach 1989 do 2007 z powodu przyzwojaków. Wśród analizowanych 146 przyzwojaków było 46 przyzwojaków tętnicy szyjnej, 55 przyzwojaków szyjno-bębenkowych 25 bębenkowych, 13 nerwu błędnego oraz 7 umiejscowionych w innych lokalizacjach. W obserwacji pooperacyjnej pacjentów operowanych z powodu przyzwojaków tętnicy szyjnej nie stwierdzono żadnego przypadku wznowy w czasie 87 miesięcy. W czasie 36-miesięcznej obserwacji stwierdzono natomiast 2 wznowy miejscowe przyzwojaków nerwu błędnego (18%). Wśród przyzwojaków szyjno-bębenkowych stwierdzono 10 nawrotów miejscowych (19%) w trakcie 112 miesięcy obserwacji, a wśród przyzwojaków bębenkowych wznowę zanotowano u jednego pacjenta (4%) w czasie 90 miesięcy obserwacji [25]. Z kolei Kohler i współpracownicy opisali 36 pacjentów z przyzwojakami tętnicy szyjnej zoperowanymi radykalnie. Czas obserwacji wyniósł od 4 miesięcy do 12 lat. W tym okresie nie stwierdzono wznowy miejscowej, ale u 4 pacjentów wystąpiły przerzuty odległe [26].

Najczęstszymi powikłaniami postępowanie chirurgicznego jest uszkodzenie nerwów, naczyń i zatoki tętnicy szyjnej [27]. W wyniku uszkodzenia i porażenia nerwów czaszkowych IX-XII dochodzi do problemów z połykaniem, fonacją, aspiracją pokarmów, bólów barków oraz porażenia języka. W przypadku uszkodzenia nerwu błędnego może dojść do zgonu chorego [28].

### Radioterapia

Radioterapia z wiązek zewnętrznych jest metodą leczenia miejscowego tradycyjnie zarezerwowaną dla pacjentów ze zmianami nieoperacyjnymi (naciek podstawy czaszki, naciek wewnątrzczaszkowy), pacjentów w podeszłym wieku lub niekwalifikujących się do zabiegu ze względu na schorzenia współistniejące [29]. Uważa się, że przyzwojaki są nowotworami promienioopornymi i napromienienie zazwyczaj nie powoduje całkowitej regresji guza. Ze względu jednak na zwykle łagodny cha-

rakter przyzwojaków, celem radioterapii staje się zahamowanie progresji guza z zachowaniem funkcji neurologicznych [30]. Ponadto, ze względu na profil powikłań po leczeniu chirurgicznym, w większości przypadków nawet kwalifikowanych do zabiegu operacyjnego, należy rozważyć radioterapię. Na razie ze względu na brak badań randomizowanych, porównujących chirurgię z radioterapią nie można jednoznacznie porównać tych metod i określić ich wartości.

W leczeniu przyzwojaków szyjno-bębenkowych zastosowanie mają zarówno radioterapia frakcjonowana konwencjonalnie, jak również radioterapia stereotaktyczna. Rzadziej napromienia się przyzwojaki tętnicy szyjnej oraz nerwu błędnego. Radiochirurgia stereotaktyczna ma zastosowanie przede wszystkim w leczeniu niewielkich, o średnicy <3cm przyzwojaków podstawy czaszki. Postać złośliwa przyzwojaka, ze względu na zwykle wieloogniskowy charakter nie kwalifikuje się do leczenia stereotaktycznego.

Wyniki napromieniania przyzwojaków obszaru głowy i szyi podobnie jak wyniki chirurgii są dobre. Seth i współpracownicy na podstawie bazy SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results database*) dokonali analizy danych 86 pacjentów leczonych z powodów złośliwych przyzwojaków regionu głowy i szyi na przestrzeni lat 1973-2009. Wśród zastosowanych metod były: chirurgia, chirurgia z pooperacyjną radioterapią i samodzielna radioterapia. Nie stwierdzono pomiędzy badanymi grupami istotnej statystycznie różnicy w 5-letnich przeżyciach całkowitych. Stwierdzono jedynie, że lepsze rokowanie charakteryzowało chorych w wieku <50 rż z zaawansowaniem lokoregionalnym. Natomiast znamienne gorsze wyniki (5-letnie przeżycie -15%) stwierdzono w grupie kontrolnej poddanej obserwacji [32]. Chino i wsp. opisali z kolei grupę 31 pacjentów z przyzwojakami głowy i szyi leczonych napromienianiem. Średnia dawka całkowita wyniosła 54 Gy (w zakresie 38-65 Gy), a średni czas obserwacji wyniósł 9 lat (2-35 lat). Badana grupa obejmowała 17 pacjentów, u których radioterapia zastosowana została jako pierwsze leczenie, natomiast u 14 pacjentów radioterapia miała charakter ratunkowy, po leczeniu chirurgicznym. Zastosowanym leczeniem uzyskano kontrolę miejscową wynoszącą 95%, nie stwierdzając jednocześnie ciężkich powikłań związanych z napromienianiem [33]. Podobnie w badaniu Zabela i wsp. wśród 22 pacjentów z przyzwojakami podstawy czaszki, wśród których u 10 radioterapia była leczeniem pierwotnym, 8 pacjentów przeżyło wcześniej operację, a 4 chorych – embolizację, wykazano kontrolę miejscową na poziomie 95%. Średni czas obserwacji wyniósł 5,7 lat (w zakresie 1,6 - 14,8 lat) a podana dawka wynosiła średnio 57,6 Gy przy dawce frakcyjnej 1,8 Gy [34]. Kolejnym badaniem oceniającym skuteczność radioterapii u chorych z przyzwojakami obszaru głowy i szyi była analiza Hinnermana i wsp [22]. Opisali oni 104 pacjentów ze 121 przyzwojakami głowy i szyi leczonych w latach 1969-2004, z czego 6 guzów miało charakter złośliwy. 98 pacjentów było poddanych radioterapii frakcjonowanej

konwencjonalnie, zaś 6 chorych przebyło radioterapię stereotaktyczną. 104 przyzwojaki nie były wcześniej leczone, 14 zmian było wcześniej operowanych, w przypadku 2 zmian zastosowano wcześniej chirurgię w skojarzeniu z radioterapią, a w 1 przypadku samodzielną radioterapię. Średnia dawka całkowita wyniosła 45 Gy w 25 frakcjach. Pacjenci byli poddawani badaniom kontrolnym przez okres średnio 8,5 lat. Po 10 latach obserwacji uzyskano kontrolę miejscową na poziomie 94%, a wznowę zanotowano jedynie u 6 pacjentów nie stwierdzając jednocześnie ciężkich powikłań popromiennych [22]. W badaniu Dupina i wsp. poddano retrospektywnej analizie dane 61 pacjentów, napromienianych z powodu przyzwojaków obszaru głowy i szyi w latach 1990-2006. Z pośród 81 przyzwojaków tylko w 1 przypadku stwierdzono utkanie nowotworu złośliwego. Pacjenci byli napromieniani do średniej dawki 45Gy (41,4 – 68Gy) w 25 frakcjach. U 11 pacjentów z tej grupy stwierdzono przyzwojaki wieloogniskowe, u 8 zaś udowodniono ich rodzinne występowanie. Najczęstszą lokalizacją, bo aż w 51 przypadkach była kość skroniowa, kolejno w 18 przypadkach okolica tętnicy szyjnej, a 10 zmian zlokalizowane było w okolicy nerwu błędnego. 46 pacjentów było poddanych radioterapii jako pierwszorazowemu leczeniu, natomiast u 20 pacjentów radioterapia miała charakter ratunkowy. Średni czas obserwacji wyniósł 4,1 roku. Po 5 latach kontrola miejscowa wyniosła 100%, a po 10 latach – 98,7%, gdzie u jednego pacjenta stwierdzono wznowę miejscową w kości skroniowej w 8 roku po zakończonym leczeniu. 2 pacjentów zmarło w wyniku powikłań po radioterapii w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia. U 2 pacjentów pojawiły się późne powikłania naczyniowe związane ze stenozą naczyń, a u kolejnych 2 stwierdzono, w 15 i 18 roku obserwacji, wyindukowane przez radioterapię oponiaki. W trakcie radioterapii 9 pacjentów wymagało hospitalizacji z powodu wymiotów, zapalenia błon śluzowych, nadmiernej utraty masy ciała i półpaśca oka [30]. Kolejnym badaniem oceniającym z kolei skuteczność radioterapii stereotaktycznej była analiza Fotte i wsp., którzy opisali 25 pacjentów z przyzwojakiem kłębka szyjnego. Dawka wahała się od 12 do 18 Gy. U wszystkich pacjentów uzyskano miejscową kontrolę do końca okresu obserwacji, który wyniósł średnio 35 miesięcy (w zakresie 10-113 miesięcy). Nie stwierdzono jednocześnie obecności istotnych powikłań popromiennych [35].

Mimo doskonałej kontroli miejscowej, wielkość całkowitej dawki radioterapii wciąż pozostaje przedmiotem kontrowersji. W badaniu Kima i wsp. stwierdzono istotny statystycznie związek pomiędzy dawką całkowitą a odsetkiem kontroli miejscowych. Niepowodzenia miejscowe stwierdzano u 1% pacjentów napromienianych dawką powyżej 40 Gy, wobec 25% nawrotów miejscowych, u pacjentów napromienianych dawką mniejszą niż 40 Gy [36]. Obecnie najczęściej zalecaną dawką całkowitą w leczeniu przyzwojaków jest dawka 45Gy w 25 frakcjach po 1,8 Gy [29].

Ze względu na częste porażenie nerwów i utratę słuchu w przebiegu przyzwojaka zwłaszcza okolicy kości skroniowej, duże znaczenie, poza zachowaniem kontroli miejscowej, ma odzyskanie funkcji porażonego nerwu [29]. Zastosowanie radioterapii w leczeniu przyzwojaka umożliwia również redukcję o 88% szumów usznych, występujących przed leczeniem nawet u 60% chorych, [37]. W przypadku często długotrwałego i nieodwracalnego uszkodzenia nerwów czaszkowych, zastosowanie napromieniania daje szansę na powrót funkcji neurologicznych w około 10% ( w zakresie 8-20%). Natomiast u około 1% pacjentów radioterapia pogarsza funkcje neurologiczne porażonych nerwów [29].

### **Powikłania radioterapii**

W pracy podsumowującej 37 lat badań z zastosowaniem radioterapii u 795 pacjentów, w szerokim zakresie dawek i technik, stwierdzono nasilone powikłania popromienne u 49 pacjentów (6%) oraz zgony związane z radioterapią u 5 pacjentów (0,6%), przy czym u 4 z nich zgony nastąpiły z powodu martwicy tkanki mózgowej, związanej z niestosowanymi obecnie technikami ortovoltowymi oraz powtórnym napromienianiem. U 3 pacjentów stwierdzono wtórne nowotwory: 2 włókniakomięsaki w 15 i 25 roku obserwacji oraz 1 kostniakomięsak w 30 roku obserwacji [29]. Ponieważ ryzyko powikłań zależy od zastosowanej dawki oraz techniki leczenia, wraz z wprowadzeniem nowych technik radioterapii m.in. z modulacją intensywności dawki częstość powikłań popromiennych istotnie spadła. Nadal natomiast obserwuje się w okresie ostrego odczynu popromiennego częste zapalenie błon śluzowych, utratę owłosienia, zaburzenia smaku i suchość w jamie ustnej [29].

### **Radioterapia ratunkowa**

Nawroty miejscowe występują zwykle do 10 lat po leczeniu pierwotnym, ale opisywane są nawet po 19 latach obserwacji [22]. Carrasco i Rosenman dokonali oceny danych 582 pacjentów leczonych chirurgicznie lub radioterapią z powodu przyzwojaków głowy i szyi. Z pośród 62 pacjentów pierwotnie leczonych operacyjnie, 95% zachowało kontrolę miejscową po radioterapii ratunkowej (56 na 59 pacjentów) a 100% po radioterapii i powtórnej chirurgii (3 na 3 pacjentów). Niepowodzenia po radioterapii udało się wyleczyć przy pomocy ratującej chirurgii w 95% przypadków (19 na 20 pacjentów), oraz przy pomocy ratującej chirurgii skojarzonej z powtórną radioterapią pooperacyjną u 71% pacjentów (w 25 na 35 przypadków zachorowań) [38].

### **CHOROBA PRZERZUTOWA**

Około 20% przyzwojaków głowy i szyi ma charakter złośliwych z tendencją do przerzutowania drogą chłoną i krwionośną [4]. Rokowanie w przypadku choroby przerzutowej jest niekorzystne, bowiem 5 lat przeżywa około 50% chorych [39]. U około połowy pacjentów z rozsianą postacią przyzwojaków stwierdza się mutację w genie SDHB, a czynnikami predykcijnymi przerzutowania są:

wielkość guza >4-5cm, wydzielanie pochodnych katecholamin oraz mutacja germinalna w genie SDHB [40].

Ze względu na indolentny przebieg przerzutowego przyzwojaka postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne powinno uwzględniać, poza zachowaniem miejscowej kontroli zmian, także stan ogólny pacjenta, choroby współistniejące jak również preferencje pacjenta. Proponowany algorytm postępowania przedstawia schemat 1.

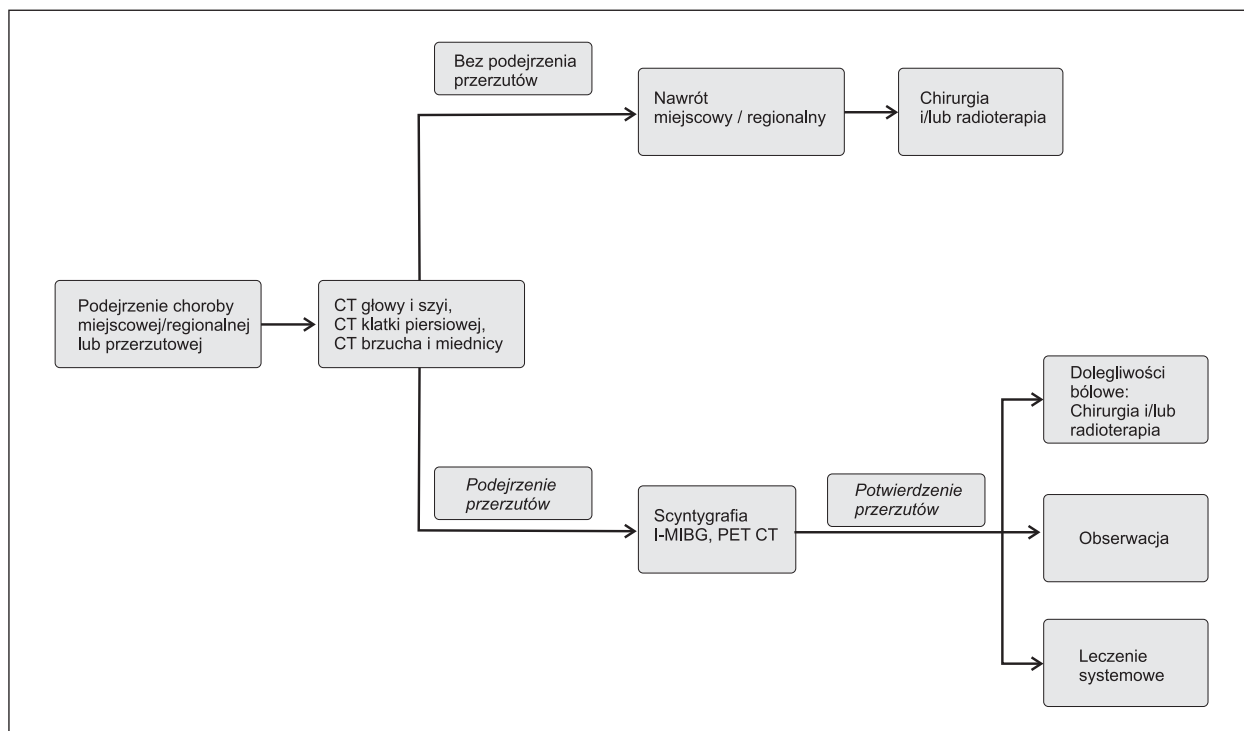
### Leczenie systemowe

W leczeniu rozlanej postaci przyzwojaka wykazano skuteczność schematu CVD (cyklofosfamid, winkrystyna, dakarbazyna). Mimo braku badań prospektywnych, w metaanalizie obejmującej 4 badania retrospektywne, obejmującej 50 pacjentów wykazano, po zastosowaniu tego schematu chemioterapii, całkowitą odpowiedź u 4% pacjentów, a częściową u 37% pacjentów. Stabilizację choroby stwierdzono u kolejnych 14% chorych. Czas odpowiedzi wyniósł od 20-40 miesięcy [42]. W związku z hipermetylacją receptora MGMT, u pacjentów z przyzwojakami związanymi z mutacją w genie SHDB zastąpiono schemat chemioterapii CYD schematem CTD (cyklofosfamid, winrystyna, temzolomid). W grupie pacjentów z mutacją receptora MGMT czas do progresji był dłuższy niż u pacjentów bez mutacji (19,7 vs 2,7 miesiąca) [43]. Van Hulsteyn i wsp. dokonali z kolei metaanalizy badań z zastosowaniem znakowanej jodem metylobenzylguanidyny I-MIBG. Do metaanalizy włączono

dane 243 pacjentów z przerzutowymi przyzwojakami całego ciała. W badaniu tym wykazano u 3% chorych całkowitą odpowiedź oraz częściową odpowiedź u 27%. Wykazano także u 11% leczonych całkowitą i u 40% częściową odpowiedź hormonalną [44]. W literaturze opisano także próby tzw. leczenia celowanego z zastosowaniem inhibitorów szlaku mTOR, inhibitorów kinazy tyrozynowej. Mimo nielicznych grup pacjentów wyniki tego leczenia są obiecujące [8].

### Radioterapia paliatywna.

Mimo niewielkiej wrażliwości przyzwojaków na napromienianie radioterapia paliatywna ma na celu zachowanie miejscowej kontroli guza oraz zmniejszenie dolegliwości, przez niego wywołanych. W największej, dotychczas opublikowanej analizie napromienianiu poddano 24 pacjentów, ze złośliwym guzem chromochłonnym oraz przyzwojakiem. Dawka całkowita wyniosła 31,8 po 3,3 Gy/frakcję. 92% pacjentów przebyło wcześniej leczenie chirurgiczne. U 81,1% pacjentów uzyskano zmniejszenie dolegliwości związanych z rozrostem guza, a u 86,7% stabilizację w badaniach obrazowych [45]. W badaniu Fishbeina i wsp. dokonano z kolei retrospektywnej analizy 17 pacjentów ze złośliwym guzem chromochłonnym oraz przyzwojakiem zlokalizowanym poza obszarem głowy i szyi. Po podaniu średnio dawki całkowitej 40 Gy uzyskano u 76% pacjentów miejscową stabilizację choroby [46].



**Schemat 1.** Schemat postępowania diagnostyczno – terapeutycznego przy podejrzeniu rozlanego przyzwojaka [41]. CT – tomografia komputerowa (computed tomography), PET – pozytronowa tomografia emisyjna (positron emission tomography), I-MIBG – meta-jodo-benzyl-guanidyna

## PODSUMOWANIE

Przyzwójaki regionu głowy i szyi są rzadkimi nowotworami wywodzącymi się z komórek neuroendokrynych. Postać złośliwa przyzwójaka, ze względu na rzadkość występowania oraz brak randomizowanych badań klinicznych na dużych grupach pacjentów, stanowi wyzwanie diagnostyczne i terapeutyczne dla lekarzy wielu specjalności: chirurgów radioterapeutów, onkologów klinicznych, endokrynologów oraz specjalistów medycyny nuklearnej. Postępowanie w przypadku złośliwego przyzwójaka powinno być prowadzone zespołowo, a decyzję o rodzaju leczenia należy podjąć uwzględniając powolny

naturalny przebieg choroby oraz preferencje pacjenta. Przyzwójaki ze względu na mnogość lokalizacji oraz stosunkowo młody wiek pacjentów w chwili rozpoznania stanowią także wyzwanie dla radioterapeuty. Nowe techniki napromieniania takie jak IMRT (Intensive Modulated Radiotherapy – radioterapia z modulacją intensywności dawki), IGRT (Image Guided Radiotherapy–radioterapia sterowana obrazem) czy stereotaksja sprawiły, że zastosowanie radioterapii jest obecnie obarczone względnie niskim ryzykiem powikłań i powinno być rozważone w zarówno w leczeniu radykalnym jak i paliatywnym tego nowotworu.

### Piśmiennictwo:

- Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, i wsp.. *Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification*. Clinics 2012;67(Suppl 1):19–28.
- DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, i wsp. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs*. Lyon (France): IARC Press; 2004.
- Kasperlik-Zaluska AA, Roslonowska E, Slowinska-Szednicka J, i wsp.. *1,111 patients with adrenal incidentalomas observed at a single endocrinological center: incidence of chromaffin tumors*. Ann N Y Acad Sci 2006;1073:38–46.
- Martin TP, Irving RM, Maher ER. *The genetics of paragangliomas: a review*. Clin Otolaryngol 2007;32:7–11.
- Mendenhall WM, Amdur RJ, Vaysberg M, i wsp. *Head and neck paragangliomas*. Head Neck 2011;33:1530–1534
- Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. *Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment*. Fam Cancer 2005;4: 55–9.
- Manolidis S, Shohet JA, Jackson CG, i wsp. *Malignant glomus tumors*. Laryngoscope 1999;109:30–4.
- Fishbein L. *Pheochromocytoma and Paraganglioma: Genetics, Diagnosis, and Treatment*. Hematol Oncol Clin North Am. 2016 Feb;30(1):135-50
- Williams VC, Lucas J, Babcock MA, i wsp. *Neurofibromatosis type 1 revisited*. Pediatrics 2009;123:124–33.
- Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, i wsp. *Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on medullary thyroid carcinoma*. Thyroid 2015; 25(6):567–610.
- Maher ER, Neumann HP, Richard S. *Von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review*. Eur J Hum Genet 2011;19:617–23.
- Van Hulsteijn LT, Dekkers OM, Hes FJ, i wsp. *Risk of malignant paraganglioma in SDHB-mutation and SDHD-mutation carriers: a systematic review and metaanalysis*. J Med Genet 2012;49:768–76.
- Pasini B, Stratakis CA. *SDH mutations in tumorigenesis and inherited endocrine tumours: lesson from the pheochromocytoma-paraganglioma syndromes*. J Intern Med 2009;266:19–42.
- Else T, Marvin ML, Everett JN, i wsp. *The clinical phenotype of SDHC-associated hereditary paraganglioma syndrome (PGL3)*. J Clin Endocrinol Metab 2014;99: E1482–6.
- Cohen DL, Fraker D, Townsend RR. *Lack of symptoms in patients with histologic evidence of pheochromocytoma: a diagnostic challenge*. Ann N Y Acad Sci 2006; 1073:47–51
- Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, i wsp. *111In-octreotide is superior to 123I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas*. J Nucl Med 2008;49:1232–1237.
- Neves F, Huwart L, Jourdan G, i wsp. *Head and neck paragangliomas: value of contrast-enhanced 3D MR angiography*. AJNR Am J Neuroradiol 2008;29:883–889
- Neumann HP, Erlic Z, Boedeker CC, i wsp. *Clinical predictors for germline mutations in head and neck paraganglioma patients: cost reduction strategy in genetic diagnostic process as fall-out*. Cancer Res 2009;69:3650–3656
- Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, i wsp. *Pheochromocytoma and paraganglioma: an Endocrine Society clinical practice guideline*. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1915–42.
- Eisenhofer G, Lenders JW, Timmers H, i wsp. *Measurements of plasma methoxytyramine, normetanephrine, and metanephrine as discriminators of different hereditary forms of pheochromocytoma*. Clin Chem 2011;57:411–20.
- Neary NM, King KS, Pacak K. *Drugs and pheochromocytoma—don't be fooled by every elevated metanephrine*. N Engl J Med 2011;364:2268–70.
- Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG, i wsp. *Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: a 35-year experience*. Head Neck 2008;30:1431–1438
- Persky MS, Setton A, Niimi Y, i wsp. *Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas—A team approach*. Head Neck 24:423–431, 2002.
- Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland TH, i wsp. *Risk factors for hemodynamic instability during surgery for pheochromocytoma*. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:678–85.
- Papaspyrou K, Mann WJ, Amedee RG. *Management of head and neck paragangliomas: review of 120 patients*. Head Neck 2009;31:381–387.

26. Kollert M, Minovi AA, Draf W, i wsp. *Cervical paragangliomas-tumor control and long-term functional results after surgery*. Skull Base 2006;16:185–191.
27. Hu K, Persky MS. *The Multidisciplinary Management of Paragangliomas of the Head and Neck, Part 1*. Oncology 2003; 17:983–993.
28. Jackson CG. *Skull base surgery*. Am J Otol 3:161-171, 1981.
29. Hu K, Persky MS. *The Multidisciplinary Management of Paragangliomas of the Head and Neck, Part 2*. Oncology (Williston Park). 2003 Aug;17(8):1143-53; discussion 1154, 1158, 1161.
30. Dupin C, Lang P, Dessard-Diana B i wsp. (2014) *Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 89:353–359
31. Gilbo P, Tariq A, Morris CG, Mendenhall WM. *External-beam radiation therapy for malignant paraganglioma of the head and neck*. Am J Otolaryngol. 2015 Sep-Oct;36(5):692-6
32. Sethi RV, Sethi RK, Herr MW, i wsp. *Malignant head and neck paragangliomas: treatment efficacy and prognostic indicators*. Am J Otolaryngol 2013;34:431–8.
33. Chino JP, Sampson JH, Tucci DL i wsp.. *Paraganglioma of the head and neck: long-term local control with radiotherapy*. Am J Clin Oncol 2009; 32:304–307
34. 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.
35. Foote RL, Pollock BE, Gorman DA, i wsp. *Glomus jugulare tumor: tumor control and complications after stereotactic radiosurgery*. Head Neck 2002;24:332–338; discussion 338–339.
36. Kim JA, Elkon D, Lim ML, i wsp. *Optimum dose of radiotherapy for chemodectomas of the middle ear*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 6:815-819, 1980
37. Powell S, Peters N, Harmer C. *Chemodectoma of the head and neck: Results of treatment in 84 patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 22:919-924, 1992.
38. Carrasco V, Rosenman J. *Radiation therapy of glomus jugulare tumors*. Laryngoscope 103(suppl 60):23-27, 1993.
39. Ayala-Ramirez M, Feng L, Johnson MM, i wsp.. *Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators*. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:717–25.
40. Fishbein L, Merrill S, Fraker DL, i wsp. *Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing*. Ann Surg Oncol 2013;20:1444–50.
41. Moskovic DJ, Smolarz JR, Stanley D. *Malignant head and neck paragangliomas: Is there an optimal treatment strategy?* Head Neck Oncol 2010; 2: 23.
42. Niemeijer ND, Alblas G, van Hulsteijn LT, i wsp. *Chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis*. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81:642–51.
43. Hadoux J, Favier J, Scoazec JY, i wsp. *SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma*. Int J Cancer 2014;135:2711–20
44. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, i wsp.. *(131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: systematic review and metaanalysis*. Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 80:487–501.
45. Vogel J, Atanacio AS, Prodanov T, i wsp. *External beam radiation therapy in treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma*. Front Oncol 2014;4:166.
46. Fishbein L, Bonner L, Torigian DA, i wsp. *External beam radiation therapy (EBRT) for patients with malignant pheochromocytoma and non-head and -neck paraganglioma: combination with 131I-MIBG*. Horm Metab Res 2012;44:405–10.