Kirurško liječenje tumora karotidnog tjelešca

Hriberski, Klaudija

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:014602

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-16**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Klaudija Hriberski

Kirurško liječenje tumora karotidnog tjelešca

DIPLOMSKI RAD

Zagreb 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za kirurgiju Kliničkog bolničkog centra „Rebro“ pod mentorstvom doc. dr. sc. Predraga Pavića i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2019./2020.

Popis kratica

CBT = tumor karotidnog tjelešca (engl. carotid body tumor)

CT = kompjuterizirana tomografija (engl. computed tomography)

MR = magnetska rezonanca (engl. magntic resonance)

DSA = digitalna subtrakcijska angiografija (engl. digital subtraction angiography)

CDU = kolor dopler ultrazvuk (engl. color doppler ultrasound)

ICA = unutarnja karotidna arterija (engl. internal carotid artery)

ECA = vanjska karotidna arterija (external carotid artery)

EEG = elektroencefalografija

SCCD = standardna kaudo-kranijalna disekcija (engl. standard caudocranial dissection)

RCD = retrokarotidna disekcija (engl. retrocarotid dissection)

MU = moždani udar

RT = radioterapija

n. = lat. nervus

a. = lat. arteria

SADRŽAJ

Sažetak i
Summary ii
1. Uvod 1
2. Karotidni paragangliomi 2
3. Klinička slika CBT-a 4
4. Dijagnostika 5
5. Kirurško liječenje tumora karotidnog tjelešca 7
5.1. Prijeoperacijska devaskularizacija 9
5.2. Kirurška tehnika 11
5.3. Komplikacije operativnog liječenja 13
6. Ostali modaliteti liječenja 15
6.1. Radioterapija 15
6.2. Kemoterapija 16
6.3. Opservacija 16
7. Zaključak 17
8. Zahvala 18
9. Literatura 19
10. Životopis 28

Sažetak

Kirurško liječenje tumora karotidnog tjelešca

Karotidno tjelešce kemoreceptorski je organ smješten u adventiciji karotidne bifurkacije, odgovoran za održavanje homeostaze pO_2, pCO_2 i pH. Tumori karotidnog tjelešca pripadaju skupini rijetkih tumora i mogu se podijeliti na tri tipa; sporadični, obiteljski i hiperplastični. Najčešće se očituju kao bezbolne tvorbe na lateralnoj strani vrata, koje u uznapredovaloj fazi mogu uzrokovati neurološke simptome i simptome lokalne kompresije. Temelj dijagnostike je ultrazvuk, a CTA, MRA i DSA koriste se u prijeoperacijskoj obradi. Shamblinova klasifikacije dijeli tumore u tri skupine na temelju odnosa tumora s karotidnim arterijama. Zlatni standard liječenja je subadventicijska resekcija; radioterapija i opservacija alternativne su opcije. Kirurška resekcija danas je praćena niskim mortalitetom, ali još uvijek se veže uz značajan rizik neurovaskularne ozljede. Uspješnost operacije može se potencirati primjenom prijeoperacijske devaskularizacije putem embolizacije, ugradnje stenta ili prijeoperacijske radioterapije.

Ključne riječi: tumori karotidnog tjelešca, karotidni paragangliomi, kirurška resekcija, prijeoperacijska embolizacija

Summary

Surgical treatment of carotid body tumors

The carotid body is a chemoreceptor organ found in adventitia of carotid bifurcation responsible for maintaining homeostatis of pO_2, pCO_2 i pH. Carotid body tumors belong to the group of rare tumors and can be divided into three types: sporadic, familial and hyperplastic. They most often present as painless mass on the lateral side of the neck and can, in advanced stages, cause neurological symptoms and symptoms of local compression. The base for diagnosis is ultrasound,while CT, MR and angiography are used in preoperative assesment. Shamblin's classification divides these tumors into three groups based on the relationship of the tumor to the carotid arteries. The gold standard of treatment is subadventricular resection; radiotherapy and observation are alternative options. Surgical resection today is accompanied with low mortality, but is still associated with a significant risk of neurovascular injury. The success of the operation can be enhanced by preoperative devascularization, stent implantation or preoperative radiotherapy.

Key words: carotid body tumors, carotid paraganglioma, surgical resection, preoperative embolization

1. Uvod

Karotidno tjelešce nakupina je kemoreceptorskog tkiva. Bogato je vaskularizirano granama a. carotis externae, dok inervaciju dobiva od nervusa glossopharingeusa preko tzv. Heringovog živca. Varijabilne je veličine i oblika, 5-8mm dužine, 3-4mm širine i pričvršćeno ili djelomično uronjeno u adventiciju a. carotis communis(1). Prvi opis karotidnog tjelešca pojavljuje se u 18. st., a njegova funkcija ostala je neotkrivena do 20. st. Iako se otkriće karotidnog tjelešca često pripisuje švicarskom fiziologu Albrecht von Halleru, prvi opis se zapravo nalazi u radu njegova učenika Hartwig Taubea iz 1743(1,2).

Karotidna tjelešca, smještena bilateralno, najveća su nakupina paraganglija glave i vrata. Paragangliji označavaju nakupine kromafinog tkiva koje potječe iz neuroktoderma, a osim karotidnog tjelešaca, tu spada i srž nadbubrežne žlijezde, nakupine stanica u prsištu i abdomenu te paraganglijske stanice uz kranijalne živce.

Građeno je od dva tipa stanica, tzv. glavnih stanica ili tip 1 i potpornih ili tip 2 stanica, koji oblikuju dva režnja odvojena septumom, a sve okružuje fibrozna kapsula(3). Glavne stanice su poznate i kao APUD stanice(engl. *amine precursor uptake and decarboxylation*), dio su neuroendokrinog sustava i povezane sa simpatičkim sustavom, dok su potporne stanice povezane s parasimpatikusom i imaju ulogu kemoreceptora(1).

Karotidna tjelešca zadužena su za održavanje homeostaze pH i serumske koncentracije O_2 i CO_2 što postižu preko modulacije kardiovaskularnog sustava i frekvencije disanja. Na promjenu u pH, koncentraciji kisika ili ugljikovog dioksida, karotidna tjelešca reagiraju otpuštanjem neurotransmitera koji posljedično reguliraju koncentraciju kisika u krvi(1).

Upravo zbog fiziološke važnosti tih tvorbi, potrebno je osvrnuti se na tumore koji ih zahvaćaju. Tumori karotidnog tjelešca nose niz naziva; kemodektomi, paragangliomi, glomus tumori, kromafinomi itd. Rijetki su i često asimptomatski što predstavlja izazov za dijagnostiku, ali i liječenje. Prvu, doduše neuspješnu, resekciju tumora karotidnog tjelešca izveo je Riegner 1880. godine, da bi Albert, tek 9 godina kasnije, napravio prvu

uspješnu resekciju tumora karotidnog tjelešca bez ligacije karotidne arterije(4). Do danas, kirurška resekcija je terapija izbora za ovu vrstu tumora.

2. Karotidni paragangliomi

Tumori karotidnog tjelešca pripadaju u skupinu paraganglioma, neuroendokrinih tumora porijekla neuralnog grebena koji nastaju iz kromafinih stanica ekstraadrenalnih simpatičkih i parasimpatičkih paraganglija. Paragangliomi koji nastaju iz simpatičkog lanca u 85% slučajeva su smješteni ispod dijafragme, dok se tumori koji nastaju iz parasimpatikusa zbog svog smještaja još nazivaju i paragangliomi glave i vrata te čine 0.5% tumora glave i vrata(5,6). Paragangliomi su sporo rastući tumori s brzinom rasta oko 1-2mm godišnje(7). Iako spadaju u skupinu neuroendokrinih tumora, čak je 95% paraganglioma glave i vrata nesekretabilno(6). Tumori karotidnog tjelešca najčešći su tip paraganglioma glave i vrata, a po učestalosti ih slijede paragangliomi foramena jugulare i vagalni paragangliomi(8). Prvi opis tumora karotidnog tjelešca nalazimo kod Von Luschke 1862. godine(1). Zbog svoje lokalizacije i bogate vaskularizacije, tumori karotidnog tjelešca i danas predstavljaju tehnički izazov za kiruršku struku.

Tumori karotidnog tjelešca su rijetki, s incidencijom 1-2 na 100 000 pojedinaca i čine svega 0.012% svih tumora u čovjeka(9). Prema Perskyju i Tran, medijan dobi u kojoj se najčešće prezentiraju je 45 do 54 godine, s rasponom pojavnosti od 12 do 78 godina(5,10). Većina istraživanja ukazuje na veću prevalenciju među ženskom populacijom, no pojedini radovi, bazirani na većem uzorku, govore o podjednakoj raspodjeli među spolovima (5,10–13).

Literatura prepoznaje tri osnovna tipa tumora karotidnog tjelešca s obzirom na etiologiju; sporadični, obiteljski i hiperplastični.

Sporadični tip tumora je najčešći, na njega otpada gotovo 85% svih tumora karotidnog tjelešca, a uglavnom se radi o unilateralnim tumorima, tek u 5% slučajeva pojavljuju se obostrano(9,14).

Za razliku od sporadičnog tipa tumora koji se javlja najčešće oko 45 godine života, obiteljski tip karakterizira pojava u mlađoj životnoj dobi i bilateralna prezentacija u 30% slučajeva(9,14). Učestalost obiteljskog tipa procjenjuje se od 10 do 35%(15). Također,

povezuju se i s većom učestalošću malignosti. U ovoj skupini tumora, preporuča se provesti genetičko testiranje. Do danas je identificirano više od dvadesetak mutacija povezanih s pojavom CBT-a, od kojih su najčešće autosomno dominantne mutacije podjedinice D mitohondrijske sukcinat-dehidrogenaze, potom podjedinica B i C(16).

Incidencija hiperplastičnog tipa tumora karotidnog tjelešca najviša je u ljudi izloženih kroničnoj hipoksiji, poput pacijenata s dijagnozom kronične opstruktivne plućne bolesti, kongenitalnih cijanotičnih srčanih grešaka ili ljudi koji žive na višim nadmorskim visinama(17). Istraživanje Saldane iz 1973. pokazalo je da su tumori karotidnog tjelešca deset puta češći u populaciji koja živi na nadmorskim visinama iznad 2000m, u odnosu na populaciju koja živi u razini mora(18). Uvećano karotidno tjelešce kod ljudi koji žive na većim nadmorskim visinama prvi je opisao Arias-Stella. On je u svom radu, osim uvećanog karotidnog tjelešca u toj skupini stanovništva, pokazao da kao odgovor na kroničnu hipoksiju dolazi do proliferacije stanica tipa 1 što je ujedno bila i potvrda da su upravo te stanice odgovorne za kontrolu promjene arterijskog pO2(19). Posebnost hiperplastičnog tipa je i predominacija žena, i to u omjeru 8:1(20).

Shamblin je 1971. predložio anatomsku klasifikaciju tumora karotidnog tjelešca na temelju zahvaćenosti stijenke karotidne arterije u 3 skupine. U grupu I svrstani su mali tumori minimalno prirasli uz karotidnu arteriju koji se jednostavno mogu kirurški ukloniti, u grupu II veći tumori umjereno prirasli uz arteriju, dok su u grupu III svrstani veliki tumori koji u potpunosti okružuju karotidnu arteriju i koji se ne mogu kirurški otkloniti bez prekida kontinuiteta arterije(21). Nedostatak ove klasifikacije nalazimo u nemogućnosti prijeoperacijske procjene zahvaćenosti stijenke krvne žile kao i u činjenici da adherencija za stijenku nije uvijek u korelaciji s veličinom tumora. Zbog nemogućnosti prijeoperacijske klasifikacije CBT-a, Luna-Ortiz je predložio modifikaciju Shamblinove klasifikacije koja bi uključila i veličinu tumora. Nova kategorija IIIa obuhvaćala bi dosadašnju kategoriju III, dok bi u IIIb pripadali tumori bilo koje kategorije(I, II ili III) koji infiltriraju stjenku arterije(22).

3. Klinička slika CBT-a

Tumori karotidnog tjelešca očituju se kao bezbolne, spororastuće mase na lateralnoj strani vrata(23). Zbog karakteristika tumora često prođu godine prije pojave simptoma i postavljanja sumnje te utvrđivanja dijagnoze. Uznapredovali tumori mogu se prezentirati bolovima, osjećajem punoće, disfagijom, odinofagijom, promuklošću, sinkopom, Hornerovim sindromom ili stridorom(24).

Prema istraživanju Ananda i Alemara, najčešći klinički nalaz je tumorska masa koja se pojavljuje u 90% pacijenata s tumorom karotidnog tjelešca(25). Zahvaćenost kranijalnih živaca nije neuobičajena. Najčešće je zahvaćen nervus vagus, no zahvaćeni mogu biti i IX., XI., XII. kranijalni živac, a opisana je i zahvaćenost marginalne mandibularne grane n. facialisa(26,27). Prijeoperacijski deficit kranijalnih živaca javlja se u 22% pacijenata, a ostali simptomi poput boli, disfagije i promuklosti javljaju se u 33% pacijenata(25). Sličnu učestalost prijeoperacijskih deficita kranijalnih živaca u svom radu javlja i Thabet(28). Među rijetkim simptomima ove vrste tumora opisuje se tranzitorna ishemijska ataka(29) te Raederov sindrom(30).

Sistemski simptomi poput malaksalosti, slabosti i gubitka na težini upućuju na metastatsku bolest(23). Histološka građa benignih i malignih tumora karotidnog tjelešca se ne razlikuje. Obje skupine se sastoje od klastera glavnih i potpornih stanica, takozvanih Zellbalen, okruženih vaskularnim sinusoidama te se na temelju histološkog izgleda ne može determinirati malignost, već se ona definira temeljem postojanja metastaza u neneuroendokrinim tkivima(13). Učestalost malignih tumora karotidnog tjelešca u literaturi varira, no procjenjuje se na 6-12%(31). Maligni tumori učestaliji su u obiteljskim karotidnim paragangliomima i u mlađoj životnoj dobi; najmlađi opisani pacijent je devetogodišnji dječak s plućnim metastazama(32). Metastaze se najčešće nalaze u regionalnim limfnim čvorovima, no mogu se naći i u plućima, kostima, jetri, dojci, gušterači, štitnjači, bubrezima i mozgu(33).

Ako prilikom uzimanja anamneze pacijent navodi povijest hipertenzije i prisutnost palpitacija, tahikardije ili naglog crvenila u licu(takozvani „flushing“), treba posumnjati na rijedak funkcionalni tumor karotidnog tjelešca(24). Povišene koncentraccije metanefrina i vanilmandelične kiseline u urinu upućivati će na povećano lučenja

kateholamina. Kod takvih tumora nužna je prijeoperacijska alfa adrenergička blokada(34).

Fizikalnim pregledom pronalazi se tvorba na prednjoj strani sternokleidomastoidnog mišića, u razini hyoidne kosti, koja je na palpaciju tvrde, gumaste konzistencije(35). Prisutan je Fontaineov znak; tvorba je pomična lateralno, ali fiksirana vertikalno(14). Na kompresiju dolazi do smanjenja tvorbe, a popuštanjem pritiska do reekspanzije u seriji pulsacija(Recluse i Chevassu znak)(36). Prisutnost šuma ili pulsacija učvršćuje sumnju na tumor karotidnog tjelešca(26).

Ako se postavi sumnja na tumor karotidnog tjelešca, Lees preporuča detaljni pregled glave i vrata, ne samo kako bi se procijenila raširenost primarnog tumora, već i utvrdilo eventualno postojanje bilateralnog tumora ili prisutnost paraganglioma drugog sijela(glomus tympanicum, glomus jugulare), što je u njihovom istraživanju bio slučaj u 10% pacijenata(27). Darouassi zagovara detaljan pregled uha, grla i nosa, s posebnim osvrtom na parafaringealni prostor, laringealnu paralizu koja je asimptomatska u 30% slučajeva, promjene u funkciji Eustahijeve tube i ciljanu potragu za drugim sijelima(37).

4. Dijagnostika

Prema riječima Monroa: „prvi korak u dijagnostici tumora karotidnog tjelešca je pomisliti na njega“(36).

U dijagnostici tumora karotidnog tjelešca, uz detaljnu anamnezu i fizikalni pregled, ključnu ulogu igraju metode slikovnog prikaza tumora; koriste se ultrazvučna sonografija s kolor doplerom, kompjuterizirana tomografska angiografija(CTA), magnetska angiografija(MRA) i digitalna subtrakcijska angiografija(DSA).

Povijesno je DSA predstavljala zlatni standard dijagnostike, no danas su je potisnule modernije metode poput CT i MR angiografije. Iako nam pruža vrijedne informacije o lokalizaciji, veličini i krvnoj opskrbi tumora, nedostaci ove metode u dijagnostici su brojni. DSA slabo prikazuje adherenciju tumorske mase na okolna tkiva, a s obzirom da se radi o invazivnoj metodi, moguće su komplikacije poput embolizacije i vaskularne lezije(38).

DSA danas svoju ulogu pronalazi u prijeoperacijskoj obradi pacijenata. Osim što komplimentira slikovne nalaze ostalih pretraga, omogućuje identifikaciju dominantne prehrambene arterije tumora, kolateralne krvne žile koje je potrebno sačuvati tokom operacije, omogućuje procjenu kontralateralnog venskog sustava te identifikaciju multiplih tumora(35). A. pharyngea superior najčešća je glavna prehrambena arterija tumora(39). Tijekom DSA može se provesti test balon okluzije za procjenu kolateralne moždane cirkulacije. Budnom pacijentu se administriraju vazodilatatori koji spuštaju krvni tlak do razine pri kojoj pacijent razvija unilateralne neurološke simptome(40).

Ultrazvuk se u dijagnostici tumora karotidnog tjelešca koristi od 70-ih godina prošlog stoljeća, a široku upotrebu omogućuje neinvazivnost pretrage, niska cijena i široka dostupnost. Color doppler ultrazvuk predstavlja idealni skrining za CBT(24). Tumori se na CDU prikazuju kao dobro definirane, hipervaskularne tvorbe hipoehogene strukture smještene u bifurkaciji karotida(41). Iako UZV omogućuje razlikovanje CBT-a od drugih tvorbi u vratu i daje vrijedne podatke o veličini, krvnoj opskrbi tumora i eventualnom postojanju bolesti karotidnih arterija, poteškoće se javljaju u razlikovanju CBT-a od drugih tipova paraganglioma(42).

Nakon ultrazvuka, idući korak u dijagnostici tumora su CT i MR. CT tumora karotidnog tjelešca pokazuje tvorbu smještenu u bifurkaciji karotida s razmicanjem grana arterija; a. carotis externa je pomaknuta anteriorno, dok je a. carotis interna pomaknuta posteriorno. Opisano razmicanje arterija karakteristično je za tumor karotidnog tjelešca i naziva se „lyre sign“(35). MR tumore prikazuje kao hipo/izointezivne na T1 i hiperintenzivne na T2. Karakteristični prikaz nazvan „sol i papar“ vidljiv je na T2; „papar“ se odnosi na područja niskog signala, odnosno šupljine, dok se „sol“ odnosi na područja jakog signala, odnosno krvarenja ili protoka(43).

Funkcionalno snimanje tehnikama nuklearne medicine uz korištenje radioizotopa primjenjuje se za evaluaciju postojanja multifokalne bolesti ili postojanja distalnih metastaza(35).

Perkutana aspiracija iglom ili incizijska biopsija su kontraindicirane zbog opasnosti od krvarenja, nastanka pseudoaneurizme ili tromboze(42).

Anatomija karotičnog trokuta vrata u kojem nalazimo tumore karotidnog tjelešca je kompleksna, što treba imati na umu prilikom diferencijalne dijagnoze bezbolne tvorbe s lateralne strane vrata. Karotični trokut na donjoj strani omeđuju lateralni rub gornjeg

trbuha omohioidnog mišića i medijalni rub sternokleidomastoidnog mišića, dok prema gore prelazi u regiju submandibularnog trokuta vrata. U ovom prostoru, uz a. carotis communis, a. carotis externu i internu, nalazimo i tri kranijalna živca, simpatički lanac, venu jugularis internu kao i duboke limfne čvorove vrata. Najvažnije diferencijalne dijagnoze su aneurizma ili pseudoaneurizma karotidne arterije, hematom kao posljedica traume, disekcija ili infekcija, paragangliomi drugog sijela i schwanomi(24). Potrebno je razmišljati i o limfadenopatiji, lateralnim cistama vrata i tumorima žlijezda slinovnica(26).

5. Kirurško liječenje tumora karotidnog tjelešca

Od prvog opisa tumora karotidnog tjelešca zlatni standard liječenja tumora bila je kirurška resekcija(2). Zbog bogate vaskularizacije kao i bliskosti s neurovaskularnim strukturama, prvi kirurški zahvati bili su praćeni visokim mortalitetom i morbiditetom. Hallet i suradnici su u velikoj studiji iz 1988. pokazali značajan napredak u uspješnosti operacija ove skupine tumora; učestalost perioperacijskog moždanog udara snižena je s 23% 40-ih i 50-ih godina na 2.7% 80-ih godina; za isto razdoblje perioperacijski mortalitet je smanjen s 6% na 0%. Značajniji napredak jedino nije postignut po pitanju učestalosti poslijeoperacijske disfunkcije kranijalnih živaca(44). Razvoj vaskularne kirurgije, kirurške tehnike, nove dijagnostičke metode i uporaba prijeoperacijske devaskularizacije kao i multidisciplinarni pristup te bolje razumijevanje patofiziologije tumora dovelo je posljednjih godina do danjeg pada morbiditeta.

Tri su opcije liječenja tumora karotidnog tjelešca: kirurška ekscizija, radioterapija i opservacija. Iako kirurgija pokazuje najbolje rezultate, zahtjevnost operacije uvjetuje čest nastanak komplikacija, stoga sve više u fokus dolaze nekirurški modaliteti liječenja. S ciljem smanjenja operacijskog morbiditeta, u upotrebi je i niz prijeoperacijskih postupka poput embolizacije, stentiranja tumora ili radioterapije(44).

Većina pacijenata potraži liječničku pomoć kad je tumor već uznapredovao, što otežava resekciju i smanjuje učestalost zadovoljavajućeg kliničkog ishoda. Usprkos riziku, operaciji se pristupa zbog potencijalne malignosti tumora, maligne alteracije početno benignog tumora, povećanog rizika resekcije većih tumora kao i neminovnog

nastanka simptoma(44). Nadalje, u literaturi do ovog trenutka ne postoji opis spontane regresije tumora karotidnog tjelešca. Operacija nije preporučena starijim pacijentima s komorbiditetima, bilateralnim tumorima čija resekcija bi mogla dovesti do obostrane paralize kranijalnih živaca kao ni kod intrakranijalne progresije(5).

Kod složenih operacija poput ove u kojoj je potrebno odstraniti visokovaskulariziranu masu učvršćenu uz bifurkaciju karotidne arterije i koja često zahvaća kranijalne živce, nužno je detaljno prijeoperacijsko planiranje i multidisciplinarni tim u koji su uključeni vaskularni kirurg, otorinolaringolog i interventni neuroradiolog(45).

Shamblinova klasifikacija je od 70-ih godina prošlog stoljeća u upotrebi za procjenu operacijskog rizika na temelju podijele u 3 skupine, pri čemu treća skupina nosi najveći rizik resekcije. Trajanje operacije, duljina hospitalizacije i gubitak krvi najveći su u ovoj skupini(46). Kim i sur. u radu iz 2017. navode novi način procjene komplikacija resekcije tumora, a temelji se na volumenu tumora i udaljenosti tumora od baze lubanje. Prema njima svaki centimetar bliže bazi lubanje, povećava rizik za ozljedu kranijalnog živca 1.5 puta, a rizik krvarenja 1.8 puta. U istraživanju su pokazali da dodatak tih dviju varijabli komplementira Shamblinovu klasifikaciju i bolje predviđa komplikacije poput krvarenja i ozljede kranijalnih živaca(47).

S obzirom na mogućnost komplikacija, postavlja se pitanje je li rizik operacije dovoljan razlog za opservaciju. Kao što je ranije napomenuto, tumori karotidnog tjelešca spadaju u skupinu spororastućih tumora s vremenom udvostručenja tumora od 4.2 godine(7). No unatoč sporom rastu, prema Hallettu i sur., tumori u konačnici postanu simptomatski u čak 75% bolesnika, što uz činjenicu da su veći tumori zahtjevniji za resekciju kao i povezani s većim rizikom poslijeoperacijskog neurovaskularnog oštećenja ipak govori u prilog zagovornicima kirurške resekcije asimptomatskih tumora(44). Kirurška resekcija stoga se danas preporuča za manje tumore i mlađe, relativno zdrave pacijente, dok su radioterapija i opservacija rezervirane za starije bolesnike s asimptomatskim tumorima, neresektabilne tumore ili kod pacijenata koji su odbili operacijsko liječenje.

5.1. Prijeoperacijska devaskularizacija

Kirurška resekcija CBT-a, posebice uznapredovalih stadija(skupina II i III prema Shamblinu), može dovesti do značajnih gubitaka krvi i oštećenja priležećih kranijalnih živaca(21). S ciljem poboljšanja operacijskog ishoda i smanjenja neželjenih komplikacija, u upotrebu su uvedene pomoćne tehnike čija primjena u prijeoperacijskom razdoblju dovodi do smanjenja volumena i vaskularizacije tumora te olakšava resekciju(48). Uz prijeoperacijsku radioterapiju, u upotrebi su endovaskularna embolizacija i ugradnja prekrivenih stentova.

1980. godine Schick i suradnici su izveli prvu uspješnu prijeoperacijsku selektivnu angiografiju s embolizacijom. Tri godine kasnije, isti postupak su ponovili i u svom radu opisali Borges i suradnici na primjeru dvoje pacijenata. Nakon selektivne kateterizacije a. pharyngeae mediae i identifikacije glavne prehrambene grane tumora, izvršili su embolizaciju s polivinilnim alkoholom. U oba pacijenta zabilježili su redukciju u veličini i krvnoj opskrbi tumora nakon embolizacije(49).

Danas je tema embolizacije predmet brojnih diskusija i još ne postoji usuglašen stav o opravdanosti prijeoperacijske embolizacije. Zagovornici postupka tvrde da embolizacija smanjuje mortalitet, gubitak krvi, vrijeme operacije, boravak u bolnici, rizik oštećenja zdravog tkiva, povećava mogućnost potpune resekcije i povećava preglednost operacijskog polja(50–52). Protivnici postupka kao glavni argument protiv embolizacije navode napose preveliki rizik samog invazivnog postupka, koji u pojedinim studijama iznosi i 18%(23,53). Nadalje, radi se o skupom i zahtjevnom postupku koji zahtjeva iskusnog interventnog radiologa(54).

Embolizaciju izvodi intervencijski radiolog, a postupak se sastoji od supraselektivne kateterizacije i embolizacije prehrambenih arterija tumora. Iako se ovim postupkom u većini slučajeva postiže zadovoljavajuća devaskularizacija, problem može predstavljati sama složenost krvne opskrbe tumora; multiple i sitne prehrambene arterije koje se ne vide na angiografiji, arterije koje proizlaze od unutarnje karotidne arterije ili su grana vertebralne arterije, kao i mogući vazospazam(50). Kao embolizacijsko sredstvo koriste se polivinilni alkohol, Gelfoam i cijanoakrilat(55). Mikrozavojnice se upotrebljavaju rjeđe zbog otežanog postavljanja u aterosklerotski izmijenjene žile(48). Operaciji se pristupa dan do dva nakon uspješne embolizacije. U tom razdoblju dolazi

do regresije edema, ali period je prekratak da bi se razvila upala ili rekanalizirale prehrambene arterije(56).

Najozbiljnije komplikacije ovog postupka su moždani udar i paraliza kranijalnih živaca. Refluks embolizacijskog sredstva ili prodor preko anastomoza do a. carotis interne uzrokuje moždani udar(52). Nasuprot tome, ako embolizacijsko sredstvo prodre u a. carotis externu, odnosno njene distalne grane, nastaje paraliza kranijalnih živaca(56). Nakon embolizacije, kao posljedica ishemije tumora, mogu se pojaviti bol i vrućica. Otežano cijeljenje rane još je jedna komplikacija uzrokovana embolizacijom koja nastaje ako su tokom postupka okludirane krvne žile odgovorne za irigaciju tog segmenta kože(57).

U literaturi je opisana i embolizacija metodom direktne punkcije. Nakon selektivne transarterijske angiografije, pod lokalnom anestezijom, tvorba se punktira(50). Ova metoda korisna je kod nepotpune transarterijske embolizacije, ali nosi značajan rizik(58).

U velikoj studiji iz 2009. Vogel i sur. su na uzorku od 2117 pacijenata utvrdili da prijeoperacijska embolizacija nije povezana s povećanom učestalošću moždanog udara ni poslijeoperacijskih komplikacija, ali dovodi do manje potrebe za nadoknadom volumena krvnim preparatima(57). U metaanalizi iz 2016. godine koja je obuhvatila 470 pacijenata, Abu-Ghanem i sur. nisu uspjeli pronaći razlike u gubitku krvi, duljini boravka u bolnici kao ni učestalosti komplikacija između skupine pacijenata s prijeoperacijskom embolizacijom i skupine bez(56). Texakalidis i sur. su pak 2019. u svom radu, također metaanalizi, koja je obuhvatila 1326 pacijenata, povezali prijeoperacijsku embolizaciju s manjim gubitkom krvi i trajanjem operacije, no ozljede kranijalnih živaca, učestalost moždanog udara i duljina boravka u bolnici bili su podjednaki u obje skupine pacijenata(59).

2003. godine po prvi puta je opisana upotreba stenta kao prijeoperacijske devaskularizacije tumora karotidnog tjelešca(60). Postupak je do sada opisan tek u nekolicini radova, ali rezultati su ohrabrujući i prikazuju ovu tehniku kao djelotvornu i sigurnu alternativu embolizaciji(61). Osim što se izbjegavaju komplikacije invazivnog postupka, postavljanje stenta nosi još nekoliko prednosti. Prekriveni stent, osim glavne prehrambene arterije tumora, okludira i manje grane koje ne moraju ni biti vidljive na angiografiji. Nadalje, vrijeme potrebno da se postavi stent i okludiraju arterije je kraće,

a postupak jednostavniji za izvedbu. Naposljetku, najveća prednost uporabe stenta u odnosu na embolizaciju je izostanak opasnosti distalne embolizacije(62). Daljna istraživanja su ipak potrebna da se utvrdi doprinos ove metode kompletnom zbrinjavanju CBT-a.

5.2. Kirurška tehnika

Kirurško liječenje metoda je izbora za zbrinjavanje tumora karotidnog tjelešca. Kirurško planiranje uključuje procjenu raširenosti tumora, zahvaćenosti živaca i infiltracije ICA. Upravo je infiltracija ICA jedan od glavnih čimbenika koji će utjecati na odabir kirurške tehnike, ali i čimbenik koji može znatno utjecati na ishod operacije. Naime, značajan mortalitet prethodnih razdoblja povezan je s manipulacijom ICA koja može rezultirati spazmom, trombozom, rupturom, moždanim udarom i smrću(63). Oštećenje ICA je ponekad neizbježno i u tom slučaju preporuča se rekonstrukcija, jer je ligacija ICA povezana s mortalitetom do 46% i učestalošću moždanog udara do 66%(25).

U literaturi je opisana upotreba stenta u ICA kao sredstva smanjenja rizika vaskularne ozljede, posebice u Shamblin II i III tumorima. Konishi i sur. su, s ciljem ojačavanja stjenke ICA, a ne prijeoperacijske devaskularizacije, 3 mjeseca prije operacije ugradili samošireći stent, a nakon stabilizacije neointimalnog sloja u unutrašnjosti stenta, izvršili resekciju tumora. Stent je omogućio subadventicijsku resekciju s malim rizikom ozljede ICA i čistim, beskrvnim operacijskim poljem. Rizici ove metode su distalna embolizacija, tromboza i rizici vezani uz doživotnu antiagregacijsku terapiju(64).

Pri kirurškom zahvatu pacijent je u ležećem položaju, ekstendiranog vrata rotiranog na stranu suprotnu od tumora, a operacija se izvodi u općoj anesteziji(65). Zbog moguće potrebe za rekonstrukcijom karotidne arterije, jedna noga je pripremljena tijekom svake operacije za potrebe uzimanja velike vene saphene(66). Koriste se lupe i bipolarna kauterizacija, a korisno je i praćenje intraoperacijskog EEG-a(45).

Standardna kaudokranijalna disekcija(SCCD), široko je rasprostranjena tehnika. Kao standardni pristup definira se linearna incizija duž prednje granice

sternokleidomastoidnog mišića. Nakon kontrole zajedničke, unutarnje i vanjske karotidne arterije i identifikacije živaca, pristupa se resekciji koja u ovom pristupu započinje na bifurkaciji i napreduje kranijalno(67). Resekcija se vrši kroz subadventicijsku avaskularnu ploču koju je 1940. opisao Gordon-Taylor, a koja omogućuje sigurnu i kompletnu resekciju uz manju vjerojatnost neurovaskularne ozljede(68). Veći tumori teži su za resekciju i povezuju se s većom učestalošću neurovaskularne ozljede. U slučaju ozljede karotidne arterije, potrebno je, nakon sistemske heparinizacije i postavljanja vaskularnih stezaljki, pristupiti rekonstrukciji arterije neresorptivnim 5-0 ili 6-0 šavima. U većini slučajeva moguće je postići end-to-end anastomozu, no moguće je i koristiti venski graft i patch angioplastiku(69). S obzirom da nije pronađena razlika u incidenciji moždanog udara u skupini pacijenata s intraoperacijskim shuntom i bez, upotreba shunta nije potrebna. Štoviše, zbog rizika krvarenja i tromboze, rutinska upotreba shunta se ne preporuča, osim u pacijenata koji ne toleriraju test balon okluzijom(34).

Hinojosa i sur. su na temelju svog zapažanja i iskustva s tumorima karotidnog tjelešca predložili modifikaciju kirurške tehnike, tzv. retrokarotidni pristup ili RCD tehniku. Pristup se koristi istim položajem pacijenta, incizijom i pristupom na tumor kao i SCCD tehnika, uz disekciju od bifurkacije prema kranijalno. Nakon što oslobode tumor od bifurkacije, manipulacijom ECA i tumora, postižu posteriornu luksaciju CBT-a koja omogućava bolju vizualizaciju Gordon-Taylor avaskularne ploče i smanjuje rizik ozljede(70).

Van der Berg i sur. su 2008. opisali kraniokaudalnu operacijsku tehniku koja se temelji na identifikaciji krvne opskrbe tumora kranijalno i ligacije prehrambenih arterija te potom disekcije u kraniokaudalnom smjeru. Prema autorima, ovaj pristup karakterizira manji intraoperacijski gubitak krvi i smanjena učestalost trajne ozljede živaca, što objašnjavaju ranom ligacijom prehrambenih arterija tumora koja omogućuje pregledno operacijsko polje i time lakšu identifikaciju neuralnih struktura(71).

Pristup Spinellija i sur. temelji se na činjenici da tumori karotidnog tjelešca većinu krvne opskrbe dobivaju preko grana ECA. Ligacijom ECA na njenom izlazištu blokirali su anterogradnu opskrbu krvlju, a ligacijom njenog distalnog dijela i grana, onemogućili retrogradno krvarenje čime je postignuto čisto operacijsko polje(72).

Kod pacijenata s bilateralnim tumorima preporuča se resekcija u fazama, s ekscizijom većeg tumora prvo, kako bi se u slučaju ozljede kranijalnog živca tokom operacije prvog tumora, primjenio konzervativniji pristup u zbrinjavanju drugog. Istovremena resekcija nosi rizik obostrane paralize kranijalnih živaca što može biti životno ugrožavajuće stanje i ostaviti pacijenta bez mogućnosti gutanja, govora, s potrebom za traheostomom i gastrostomom(24,73). Stoga se u liječenju bilateralnih tumora nastoji prvenstveno očuvati kvaliteta života, a ne postići izlječenje. Nužna je temeljita prijeoperacijska procjena funkcije kranijalnih živaca jer će svaki deficit uvjetovati konzervativniji pristup liječenju(67). Kruger i sur. zauzimaju suprotan stav i preporučuju resekciju prvo manjeg tumora, koji nosi manji rizik trajne ozljede živca, što omogućava odgođenu resekciju većeg tumora bez rizika bilateralne paralize(65).

U istraživanju iz 2019. su Gu i sur., na malom uzorku od 11 malignih tumora karotidnog tjelešca, povezali veličinu tumora i stupanj prema Shamblinu s malignošću. Njihova preporuka je da se tokom operacije većih tumora višeg razreda Shamblin klasifikacije, napravi i intraoperacijska biopsija regionalnih limfnih čvorova(74). Davila i sur. su na temelju resekcije stotinjak CBT-ova i regionalnih limfnih čvorova zaključili da biopsija limfnih čvorova i negativan nalaz mikrometastaza, ne garantira benigni tijek bolesti. Metastatska žarišta zbrinjavaju se kirurški ili radioterapijom(75).

5.3. Komplikacije operacijskog liječenja

Glavne komplikacije kirurškog zbrinjavanja tumora karotidnog tjelešca su krvarenje zbog vaskularne ozljede, deficiti kranijalnih živaca i perioperacijski moždani udar. Luna i Oritz su pokazali da Shamblinova klasifikacija pozitivno korelira s učestalošću vaskularnih komplikacija, ali ne i neuralnih ozljeda(22).

Prema istraživanju Davile i sur., učestalost moždanog udara bila je 1%, ozljede kranijalnih živaca 8.7%, a hematoma 1.6%. Nije bilo perioperacijskog mortaliteta(75). Kim i sur. su u svom radu opisali učestalost ozljede kranijalnih živaca od 24%, od čega 38% trajno, dok je učestalost moždanog udara iznosila 1.5%(47). Pacheco-Ojeda nije prijavio perioperacijsku smrtnost, a glavne komplikacije bile su vezane uz disfunkciju IX, X i XII kranijalnog živca(23).

U istraživanju iz 2015. učestalost vaskularnih ozljeda bila je 27,84%, a više od polovice se odnosilo na ozljede ECA. Učestalost cerebrovaskularnih incidenata iznosila je 2,4%, od čega MU 1,44%. Ostale rjeđe zabilježene komplikacije bile su hipertenzija, hipotenzija, infekcija rane i opstrukcija dišnih puteva. Opisane su i okluzija venskog grafta, pseudoaneurizma, hipovolemijski šok, srčani arest i aritmije. Ozljede n. laryngeusa superiora uzrokuju aspiraciju i promjene u glasu, dok ozljeda n. vagusa dovodi do paralize glasnica s promuklošću i rizikom aspiracije. Disartrija i disfagija se javljaju kao posljedica oštećenja n. hypoglossusa, a bol i slabost ramena su posljedica ozljede n. accessoriusa. Ozljede n. glossopharnygeusa očituju se gubitkom okusa stražnje trećine jezika, devijacijom uvule, smanjenom salivacijom, disfagijom i gubitkom faringealnog refleksa. Sve ozljede mogu biti trajne ili privremene. Mortalitet u ovom istraživanju iznosio je 0,48%, a učestalost ozljeda kranijalnih živaca 48,32%. Najčešće zahvaćen bio je n. vagus(76).

Kako bi se intraoperacijske ozljede kranijalnih živaca svele na minimum, Hallett i sur. preporučuju disekciju tumora u tri anatomske zone; zona I koja obuhvaća karotidnu bifurkaciju i n. vagus, zona II koja sadrži ECA, n. hypoglossus i n. laryngeus superior te zonu III s ICA, mandibularnom granom n . facialisa, proksimalni n. hypoglossus, gornji dio n. vagusa, glossopharyngeus i spinalni dio n. accessoriusa. Također, za bolju ekspoziciju velikih tumora preporučaju modificirani radikalni T-rez(44).

Prema metaanalizi iz 2019., prosječni mortalitet nakon 30 dana bio je 2.29%, dok je proporcija pacijenata koji dožive moždani udar u prvih 30 dana 3.53%. Učestalost moždanog udara raste sa stupnjem tumora po Shamblin klasifikaciji te ona iznosi 1.89% za SI, 2.71% za SII i 3.99% za SIII. Ozljeda kranijalnih živaca javljala se s učestalošću od 25.4%, a najčešće zahvaćen živac bio je n. hypoglossus. Ozljeda je bila trajnog karaktera u 11.15% slučajeva. Učestalost poslijeoperacijskih hematoma koji su zahtijevali reeksploraciju bila je 5.24%, bez razlike u skupinama bolesnika s, odnosno bez, prijeoperacijske embolizacije(77).

U slučaju bilateralne resekcije pacijent može razviti reverzibilnu cerebralnu vazokonstrikciju koja se očituje glavoboljama s ili bez napadaja te sindrom oštećenja baroreceptorskog refleksa koji se očituje različitim stupnjevima hipertenzije, tahikardije, glavobolje i anksioznosti(9). Također, poznata je uloga kemoreceptora u održavanju arterijskog tlaka tokom hipoglikemije. U slučaju obostranog oštećenja

Heringovog živca, u pacijenata ne dolazi do zadovoljavajućeg porasta frekvencije srca usprkos padu tlaka(78).

Petogodišnje i desetogodišnje preživljenje bez distalnih metastaza je 72.7%, odnosno 36.4%(74). Chen i sur. opisali su preživljenje od 98.87% nakon 36 mjeseci, i 56.2% nakon 6 mjeseci u pacijenata s metastazama(79).

6. Ostali modaliteti liječenja

6.1. Radioterapija

Pacijenti lošeg općeg stanja, s rezidualnim tumorom nakon operacije ili uznapredovalim tumorom čija ekscizija bi dovela do teškog neurovaskularnog oštećenja, kandidati su za radioterapiju(80). Prednost radioterapije pred kirurgijom u postizanju lokalne kontrole bolesti je u manjoj učestalosti morbiditeta, a uspješnost tehnike ne ovisi o veličini tumora ili smještaju(81).

Karotidni paragangliomi smatraju se radiosenzitivnima, no potpuna regresija tumora je rijetkost(82). Stoga, ne govorimo o izlječenju, već o lokalnoj kontroli bolesti, koju karakterizira izostanak progresije tumora i eventualna djelomična regresija(81). Nije zapažena superiornost terapije kombinacijom subtotalne resekcije i radioterapije nad samo radioterapijom(83).

Radioterapija se primjenjuje u obliku standardne frakcionirane RT i stereotaksijske radioterapije(5). Tokom frakcionirane radioterapije primjenjuje se ukupna doza od 45Gy u dnevnima frakcijama od 1.8Gy(81). Ova doza praćena je niskim rizikom komplikacija u pacijenata koji nisu ranije primali zračenje, a u slučaju potrebe, kirurška resekcija je još moguća(83).

Lokalna kontrola progresije tumora nakon 5 godina iznosi 99%, a nakon 10 godina 96%(81). Komplikacije se javljaju s učestalošću od 20%; zabilježene su perzistentne glavobolje, serozni otitis, kserostomia, hipopituitarizam, gubitak sluha. Teške komplikacije češće se susreću nakon kombiniranog liječenja kirurškim zahvatom i radioterapijom; to su alopecija, anosmija, ECA stenoza, otitis media, mukozitis i osteonekroza(80).

6.2. Kemoterapija

Kemoterapija do sada nije pokazala uvjerljivu djelotvornost, Avgerinos i sur. opisuju jedan slučaj primjene četiri ciklusa kemoterapije streptozocinom i fluorouracilom, no do redukcije tumora došlo je tek nakon primjene Cyberknifea(61). Lee i sur. su primjenjivali kemoterapiju u kombinaciji s ostalim modalitetima liječenja u pacijenata s distalnim metastazama. Zaključili su, s obzirom da kemoterapija najbolje djeluje na agresivne i brzorastuće tumore, nije očekivan dobar odgovor tumora karotidnog tjelešca(13).

6.3. Opservacija

Opservacija je posljednji mogući pristup zbrinjavanju tumora karotidnog tjelešca, preporučena uglavnom za asimptomatske pacijente s kratkim očekivanim trajanjem života(81). U opservacijskoj skupini pacijenata nužne su redovite kontrole, a svaka promjena po tipu cervikalne limfadenopatije, naglog rasta tumora ili pojave boli može biti indikacija za promjenu modaliteta liječenja(84). Moore i sur u kontroli se koriste MR pretragama; svakih 6 mjeseci za simptomatske, odnosno 12 mjeseci za asimptomatske pacijente(8).

7. Zaključak

Najčešće primjenjivan modalitet liječenja tumora karotidnog tjelešca danas je kirurško liječenje, odnosno subadventicijska resekcija. Iako je kirurško liječenje preferabilno, zbog značajnog rizika perioperacijskih komplikacija, sve se veća pažnja pridaje drugim modalitetima liječenja, prije svega stereotaksijskoj radioterapiji. Visok stupanj lokalne kontrole bolesti bez perioperacijskog oštećenja kranijalnih živaca, nameće radioterapiju, prema nekim autorima, kao terapijski pristup ravnopravan kirurškom. Usprkos pozitivnim zapažanjima, trenutno su radioterapija i opservacija rezervirane za inoperabilne pacijente, kraćeg očekivanog životnog vijeka. U izboru odgovarajuće terapije nužan je individualni pristup svakom pacijentu, jer dok je opservacija dobar izbor za osobu starije dobi, u mlađih pacijenata zbog eventualne malignosti i neminovnog nastanka simptoma, nužno je aktivno djelovati. S obzirom na nespecifičnost simptoma i spor rast, tumori se obično dijagnosticiraju u uznapredovalom stadiju, stoga je u diferencijalnoj dijagnozi tvorbe lateralne strane vrata nužno razmišljati i o ovoj skupini tumora. Rana dijagnoza omogućuju ranu radikalnu resekciju s minimalnim perioperacijskim mortalitetom i povoljnim ishodom liječenja.

8. Zahvala

Najveće hvala mom mentoru, doc. dr. sc. Predragu Paviću, na iskazanom povjerenju, pristupačnosti, stručnosti i strpljenju prilikom izrade ovog rada.

Veliko hvala mojim prijateljima i kolegama na svakoj pomoći, lijepoj riječi, motivaciji, smijehu i ohrabrenju tokom svih šest godina godina fakulteta.

I za kraj, posebno hvala mojim roditeljima, Alenu i Barbari, te djedu i baki, Ani i Zvonimiru, bez kojih ovo ne bi bilo moguće.

9. Literatura

1. Butt N, Baek WK, Lachkar S, Iwanaga J, Mian A, Blaak C, et al. The carotid body and associated tumors: updated review with clinical/surgical significance. Br J Neurosurg [Internet]. 2019;33(5):500–3. Available from: https://doi.org/10.1080/02688697.2019.1617404

2. Staats EF, Brown RL, Smith RR. Carotid body tumors, benign and malignant. Laryngoscope [Internet]. 1966 May;76(5):907–16. Available from: http://doi.wiley.com/10.1288/00005537-196605000-00008

3. Grimley PM, Glenner GG. Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas.Comparison with the normal gland. Cancer [Internet]. 1967 Sep;20(9):1473–88. Available from: http://doi.wiley.com/10.1002/1097-0142%28196709%2920%3A9%3C1473%3A%3AAID-CNCR2820200914%3E3.0.CO%3B2-I

4. De Siqueira JR, Gough MJ. Carotid body tumours. Vasc Surg Princ Pract Fourth Ed. 2017;72(10):563–70.

5. Persky M, Tran T. Acquired Vascular Tumors of the Head and Neck. Otolaryngol Clin North Am [Internet]. 2018;51(1):255–74. Available from: https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.015

6. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, Grossman A, et al. Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: A guide for the practicing clinician in the era of precision medicine. Cancers (Basel). 2019;11(10):1–27.

7. Jansen JC, Van Den Berg R, Kuiper A, Van Der Mey AGL, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. Cancer. 2000;88(12):2811–6.

8. Moore MG, Netterville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and Neck Paragangliomas. Otolaryngol - Head Neck Surg (United States). 2016;154(4):597–605.

9. Bobadilla-Rosado LO, Garcia-Alva R, Anaya-Ayala JE, Peralta-Vazquez C, Hernandez-Sotelo K, Luna L, et al. Surgical Management of Bilateral Carotid Body Tumors. Ann Vasc Surg [Internet]. 2019;57:187–93. Available from: https://doi.org/10.1016/j.avsg.2018.10.019

10. Dickinson PH, Griffin SM, Guy AJ, McNeill IF. Carotid body tumour: 30 years experience. Br J Surg. 1986;73(1):14–6.

11. Williams MD, Tischler AS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Paragangliomas. Head Neck Pathol. 2017;11(1):88–95.

12. Prasad SC, Thada N, Pallavi, Prasad KC. Paragangliomas of the Head & Neck: The KMC experience. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg. 2011;63(1):62–73.

13. Lee JH, Barich F, Karnell LH, Robinson RA, Zhen WK, Gantz BJ, et al. National cancer data base report on malignant paragangliomas of the head and neck. Cancer. 2002;94(3):730–7.

14. Burgess A, Calderon M, Jafif-Cojab M, Jorge D, Balanza R. Bilateral carotid body tumor resection in a female patient. Int J Surg Case Rep [Internet]. 2017;41:387–91. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.11.019

15. Ikeda A, Shiga K, Katagiri K, Saito D, Miyaguchi J, Oikawa SI, et al. Multi-institutional survey of carotid body tumors in Japan. Oncol Lett. 2018;15(4):5318–24.

16. Fruhmann J, Geigl JB, Konstantiniuk P, Cohnert TU. Paraganglioma of the carotid body: Treatment strategy and SDH-gene mutations. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2013;45(5):431–6.

17. Sajid MS, Hamilton G, Baker DM, on behalf of Joint Vascular Research Group. A Multicenter Review of Carotid Body Tumour Management. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2007;34(2):127–30.

18. Saldana MJ, Salem LE, Travezan R. High altitude hypoxia and chemodectomas. Hum Pathol. 1973;4(2):251–63.

19. Arias-Stella J, Valcarcel J. Chief cell hyperplasia in the human carotid body at

high altitudes: Physiologic and pathologic significance. Hum Pathol. 1976;7(4):361–73.

20. Rodríguez-Cuevas S, López-Garza J, Labastida-Almendaro S. Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. Head Neck. 1998;20(5):374–8.

21. Shamblin WR, ReMine WH, Sheps SG, Harrison EG. Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. Am J Surg. 1971;122(6):732–9.

22. Luna-Ortiz K, Rascon-Ortiz M, Villavicencio-Valencia V, Herrera-Gomez A. Does Shamblin's classification predict postoperative morbidity in carotid body tumors? A proposal to modify Shamblin's classification. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2006;263(2):171–5.

23. Patetsios P, Gable DR, Garrett W V, Lamont JP, Kuhn JA, Shutze WP, et al. Management of Carotid Body Paragangliomas and Review of a 30-year Experience. 2002;(Table I):331–8.

24. Hoang VT, Trinh CT, Lai TAK, Doan DT, Tran TTT. Carotid body tumor: A case report and literature review. J Radiol Case Rep. 2019;13(8):19–30.

25. Anand VK, Alemar GO, Sanders TS. Management of the internal carotid artery during carotid body tumor surgery. Laryngoscope [Internet]. 1995 Mar;105(3):231–5. Available from: http://doi.wiley.com/10.1288/00005537-199503000-00001

26. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J. Paragangliomas of the head and neck : diagnosis and treatment. 2005;55–9.

27. Lees CD, Levine HL, Beven EG, Tucker HM. Tumors of the Carotid Body Experience With 41 Operative Cases. :362–5.

28. Thabet MH, Kotob H. Cervical paragangliomas : diagnosis , management and complications. 2001;115(June):467–74.

29. Sanchez AC, Seijas EV De, Matesanz JM, Trapero VL. Carotid Body Tumor: Unusual Cause of Transient Ischemic Attacks. 1988;102–4.

30. Harrington HJ, Mayman CI, Frcp C. Carotid Body Tumor Associated With Partial Horner ' s Syndrome and Facial Pain (' Raeder ' s Syndrome '). 2015;(C):4–6.

31. Hinojosa CA, Ortiz-lopez LJ, Anaya-ayala JE. Comparison of retrocarotid and caudocranial dissection techniques for the surgical treatment of carotid body tumors. 2013;958–64.

32. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Antonelli PJ, Cassisi NJ. Definitive radiotherapy in the management of chemodectomas arising in the temporal bone, carotid body, and glomus vagale. Head Neck. 2001;23(5):363–71.

33. Zhang W, Cheng J, Li Q, Zhang LUN, Wang X, Anniko M. Clinical and pathological analysis of malignant carotid body tumour : a report of nine cases. 2009;(December 2008).

34. Lal BK, Hobson RW. Management of carotid restenosis. J Cardiovasc Surg (Torino). 2006;47(2):153–60.

35. Woolen S, Gemmete JJ. Pa ra ga ngliomas of t he Head and Neck. 2016;

36. Monro RS (1950). The natural history of carotid body tumours and their diagnosis and treatment. With a report of five cases. J Surg. 1947;37(148):445–53.

37. Darouassi Y, Alaoui M, Mliha Touati M, AL Maghraoui O, En-nouali A, Bouaity B, et al. Carotid Body Tumors: A Case Series and Review of the Literature. Ann Vasc Surg [Internet]. 2017;43(May):265–71. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.avsg.2017.03.167

38. Hua Q, Xu Z, Jiang Y. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A retrospective analysis of 58 patients. Oncol Lett. 2017;14(3):3628–32.

39. Ramina R, Maniglia JJ, Fernandes YB, Paschoal JR, Pfeilsticker LN, Neto MC. Tumors of the jugular foramen: Diagnosis and management. Neurosurgery. 2005;57(1 SUPPL.):59–68.

40. LaMuraglia GM, Fabian RL, Brewster DC, Pile-Spellman J, Darling RC, Cambria RP, et al. The current surgical management of carotid body

paragangliomas. J Vasc Surg. 1992;15(6):1038–45.

41. Jin ZQ, He W, Wu DF, Lin MY, Jiang HT. Color Doppler Ultrasound in Diagnosis and Assessment of Carotid Body Tumors: Comparison with Computed Tomography Angiography. Ultrasound Med Biol. 2016;42(9):2106–13.

42. Tong Y. Role of duplex ultrasound in the diagnosis and assessment of carotid body tumour: A literature review. Intractable Rare Dis Res. 2012;1(3):129–33.

43. Wieneke JA, Smith A. Paraganglioma: Carotid Body Tumor. Head Neck Pathol. 2009;3(4):303–6.

44. Hauett W, Nora JD, Hollier LH, Pairolero PC. Trends in neurovascular complications of surgical management for carotid body and cervical paragangliomas : A fifty-year experience with 153 tumors. 1985;

45. Kasper GC, Welling RE, Wladis AR, CaJacob DE, Grisham AD, Tomsick TA, et al. A multidisciplinary approach to carotid paragangliomas. Vasc Endovascular Surg. 2006;40(6):467–74.

46. Sevil FC, Tort M, Kaygin MA. Carotid Body Tumor Resection: Long-Term Outcome of 67 Cases without Preoperative Embolization. Ann Vasc Surg. 2020;

47. Kim GY, Lawrence PF, Moridzadeh RS, Zimmerman K, Munoz A, Luna-Ortiz K, et al. New predictors of complications in carotid body tumor resection. J Vasc Surg [Internet]. 2017;65(6):1673–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2016.12.124

48. Li J, Wang S, Zee C, Yang J, Chen W, Zhuang W, et al. Preoperative Angiography and Transarterial Embolization in the Management of Carotid Body Tumor: A Single-Center, 10-Year Experience. Neurosurgery [Internet]. 2010 Oct 1;67(4):941–8. Available from: https://academic.oup.com/neurosurgery/article/67/4/941/2556813

49. Borges LF, Heros RC, Debrun G. Carotid body tumors managed with preoperative embolization. 1983;867–70.

50. Gupta AK, Purkayastha S, Bodhey NK, Kapilamoorthy TR, Kesavadas C.

Preoperative embolization of hypervascular head and neck tumours. 2007;(August 2006):446–52.

51. Liu J, Li Y, Yang L, Cai H. Surgical resection of carotid body tumors with versus without preoperative embolization: Retrospective case-control study. Head Neck. 2018;40(12):2590–5.

52. Yener ÃHM, Prof A. Role of Preoperative Embolization in Surgical Treatment of the Carotid Body Paragangliomas. 2019;30(3):267–70.

53. Litle VR, Reilly LM, Ramos TK. Preoperative embolization of carotid body tumors: When is it appropriate? Ann Vasc Surg. 1996;10(5):464–8.

54. Smith RF, Shetty PC, Reddy DJ. Surgical treatment of carotid paragangliomas presenting unusual technical difficulties. The value of preoperative embolization. J Vasc Surg. 1988;7(5):631–7.

55. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A. Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas - A team approach. Head Neck. 2002;24(5):423–31.

56. Abu-ghanem S, Yehuda M, Carmel NN, Abergel A, Fliss DM. Impact of preoperative embolization on the outcomes of carotid body tumor surgery : A meta-analysis and review of the literature. 2016;(April).

57. Valavanis A. Preoperative embolization of the head and neck: indications, patient selection, goals, and precautions. AJNR Am J Neuroradiol [Internet]. 1986;7(5):943–52. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3096120

58. María E, Norberto S, Taylor JH, Carrera S, Vaquero C. Peter F . Lawrence , MD , Section Editor Intraoperative embolization with poloxamer 407 during surgical resection of a carotid body tumor. YMVA [Internet]. 2012;56(6):1782–5. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2012.06.106

59. Texakalidis P, Charisis N, Giannopoulos S, Xenos D, Rangel-Castilla L, Tassiopoulos AK, et al. Role of Preoperative Embolization in Carotid Body Tumor Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. World Neurosurg [Internet]. 2019;129:503-513.e2. Available from:

https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.05.209

60. Tripp HF, Fail PS, Beyer MG, Chaisson GA. New approach to preoperative vascular exclusion for carotid body tumor. 2003;389–92.

61. Avgerinos ED, Moulakakis K, Brountzos E, Giannakopoulos TG, Lazaris AM, Koumarianou A, et al. Advances in assessment and management of carotid body tumors. 2011;19(5):250–6.

62. Scanlon JM, Lustgarten JJ, Karr SB, Cahan JI. From the Eastern Vascular Society Successful devascularization of carotid body tumors by covered stent placement in the external carotid artery. 2008;1322–4.

63. Prasad SC, Paties CT, Pantalone MR, Mariani-Costantini R, Sanna M. Carotid Body and Vagal Paragangliomas: Epidemiology, Genetics, Clinicopathological Features, Imaging, and Surgical Management. Paraganglioma A Multidiscip Approach. 2019;(May):81–98.

64. Konishi M, Piazza P, Shin SH, Sivalingam S, Sanna M. The use of internal carotid artery stenting in management of bilateral carotid body tumors. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology. 2011;268(10):1535–9.

65. Kruger AJ, Walker PJ, Foster WJ, Jenkins JS, Boyne NS, Jenkins J. Important observations made managing carotid body tumors during a 25-year experience. J Vasc Surg [Internet]. 2010;52(6):1518–23. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2010.06.153

66. Westerban A, Hunter HC, Cintora I, Coulthard SW, Hinni ML, Gentile AT, et al. Current trends in the detection and management of carotid body tumors. J Vasc Surg. 1998;28(1):84–93.

67. Wang SJ, Wang MB, Barauskas TM, Calcaterra TC. Surgical management of carotid body tumors. Otolaryngol - Head Neck Surg. 2000;123(3):202–6.

68. Gordon-Taylor G. On carotid tumours. Br J Surg. 1940;28(110):163–72.

69. Shiga K. Diagnosis and treatment of carotid body tumors. Pract Otorhinolaryngol (Basel). 2017;110(2):140–1.

70. Hinojosa CA, Ortiz-Lopez LJ, Anaya-Ayala JE, Orozco-Sevilla V, Nunez-

Salgado AE. Comparison of retrocarotid and caudocranial dissection techniques for the surgical treatment of carotid body tumors Presented at the 2014 Vascular Annual Meeting of the Society for Vascular Surgery, Boston, Mass, June 5-7, 2014. J Vasc Surg. 2015;62(4):958–64.

71. Van Der Bogt KEA, Vrancken Peeters MPFM, Van Baalen JM, Hamming JF. Resection of carotid body tumors: Results of an evolving surgical technique. Ann Surg. 2008;247(5):877–84.

72. Spinelli F, Massara M, La Spada M, Stilo F, Barillà D, De Caridi G. A simple technique to achieve bloodless excision of carotid body tumors. J Vasc Surg [Internet]. 2014;59(5):1462–4. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jvs.2013.10.075

73. Demir T, Uyar I, Demir HB, Sahin M, Gundogdu G. Five-Year follow-up of a patient with bilateral carotid body tumors after unilateral surgical resection. Am J Case Rep. 2014;15:426–30.

74. Gu G, Wang Y, Liu B, Chen Y, Shao J, Li F, et al. Distinct features of malignant carotid body tumors and surgical techniques for challengeable lesions: a case series of 11 patients. Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology [Internet]. 2020;277(3):853–61. Available from: https://doi.org/10.1007/s00405-019-05740-x

75. Davila VJ, Chang JM, Stone WM, Fowl RJ, Bower TC, Hinni ML, et al. Current surgical management of carotid body tumors. J Vasc Surg. 2016;64(6):1703–10.

76. Amato B, Serra R, Fappiano F, Rossi R, Danzi M, Milone M, et al. Surgical complications of carotid body tumors surgery: A review. Int Angiol. 2015;34(6):15–22.

77. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, Ross Naylor A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Presentation and Surgical Management of Patients With Carotid Body Tumours. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2019;57(4):477–86.

78. Wehrwein EA, Limberg JK, Taylor JL, Dube S, Basu A, Basu R, et al. Effect of bilateral carotid body resection on the counterregulatory response to

hypoglycaemia in humans. Exp Physiol. 2015;100(1):69–78.

79. Chen Y, Li Y, Liu J, Yang L. The clinical characteristics and outcomes of carotid body tumors in Chinese patients: A STROBE-compliant observational study. Med (United States). 2020;99(3).

80. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. Head Neck. 2014;36(10):1391.

81. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Dziegielewski PT, Kirwan J, et al. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: A 45-year experience. Cancer. 2014;120(23):3738–43.

82. Knight TT, Gonzalez JA, Rary JM, Rush DS. Current concepts for the surgical management of carotid body tumor. Am J Surg. 2006;191(1):104–10.

83. Evenson LJ, Mendenhall WM, Parsons JT, Cassisi NJ. Radiotherapy in the management of chemodectomas of the carotid body and glomus vagale. Head Neck. 1998;20(7):609–13.

84. Langerman A, Athavale SM, Rangarajan S V., Sinard RJ, Netterville JL. Natural history of cervical paragangliomas: Outcomes of observation of 43 patients. Arch Otolaryngol - Head Neck Surg. 2012;138(4):341–5.

10. Životopis

Rođena sam 13. srpnja 1995. godine u Varaždinu. Pohađala sam Osnovnu školu Ante Kovačića u Zlataru, nakon čega sam upisala Opću gimnaziju u Zlataru. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja sudjelovala sam na raznim natjecanjima znanja iz područja biologije, kemije, matematike i engleskog jezika..

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 2014. godine. Tijekom studija nekoliko godina sam bila demonstrator na Katedri za biologiju, te demonstrator na Katedri za kirurgiju. Sudjelovala sam u nizu stručnih radionica i tečajeva. Služim se engleskim i njemačkim jezikom, a na osnovnoj razini i francuskim.