

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marijana Šupe

**Dijagnostika i liječenje glomus tumora
temporalne kosti**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za bolesti uha, nosa i grla i kirurgiju glave i vrata KBC-a Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc.-a Srećka Branice i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

SADRŽAJ

1. Sažetak
2. Summary
3. Paragangliji
4. Paragangliomi
5. Glomus tumori temporalne kosti
6. Klinička slika
7. Dijagnoza
8. Liječenje
 - 8.1. Preoperativna embolizacija
 - 8.2. Kirurško liječenje
 - 8.3. Radioterapija
 - 8.4. Stereotaksijska radiokirurgija
 - 8.5. Postoperativno praćenje
9. Zaključci
10. Zahvale
11. Literatura
12. Životopis

1. SAŽETAK

Naslov: Dijagnostika i liječenje glomus tumora temporalne kosti

Autor: Marijana Šupe

Sažetak: Glomus tumori (poznati još kao paragangliomi ili kemodektomi) su rijetki tumori nastali iz autonomnog živčanog sustava. U najvećem broju slučajeva ovi tumori su benigni te su specifični po visokoj vaskulariziranosti i sporom rastu. Iako su najčešći tumori u području srednjeg uha, incidencija im je niska. Javljaju se s učestalošću oko 1 na 300000. Češće se javljaju kod žena. Iako su izrazito niskog malignog potencijala, opisane su metastaze na različitim lokalizacijama. Glomus tumori se pojavljuju pojedinačno ili u sklopu autosomno-dominantnih naslijeđenih sindroma. Najčešći simptomi su naglušnost, pulsatilni šum i bol. Širenjem tumora u okolne strukture mogu se javiti i drugi simptomi kao što su vrtoglavice, pareze kranijalnih živaca, glavobolje, krvarenje iz uha. Otokopski u bubnjištu najčešće uočavamo crvenu, vaskularnu tvorbu koja se uzdiže iz hipotimpanona, poznatu kao znak izlazećeg sunca. Kirurška resekcija za sada je jedini mogući način liječenja, iako je resekcija posebno velikih tumora najčešće praćena velikim i teškim lezijama kranijalnih živaca (VI-XII) i velikih krvnih žila koje značajno utječu na pacijentovu kvalitetu života. Uz adekvatnu preoperativnu pripremu više od 80-90% slučajeva tumora će biti uspješno uklonjeno u cijelosti. Dodatni načini liječenja uključuju radioterapiju i stereotaksijsku radiokirurgiju koju koristimo kao palijativnu metodu ili primarni način liječenja osobito velikih inoperabilnih tvorbi.

Ključne riječi: glomus tumori, paragangliomski sindromi, kirurško liječenje, radioterapija, radiokirurgija

2. SUMMARY

Title: Diagnosis and treatment of temporal bone glomus tumors

Author: Marijana Šupe

Summary: Glomus tumors (also known as paragangliomas or chemodectomas) are rare tumors originating from the autonomic nervous system. They are benign in the majority of cases and are characterized by a strong vascularisation and slow growth. Even though they are most common tumors in the middle ear, their incidence is low. They occur with a frequency of about 1 in 300000. They occur more common in women. The malignant potential is very low, but widely spread metastases can be found. Glomus tumors can develop spontaneously or as a part of an autosomal-dominant inherited syndrome. The most common symptoms are hearing loss, pulsatile tinnitus and pain. With the expansion of the tumor into surrounding structures other symptoms such as vertigo, paralysis of cranial nerves, headaches and ear bleeding may occur. The most common otoscopic finding is a red, vascular formation that arises from the hypotympanum, known as the rising sun sign.

Complete surgical resection represents the only treatment option even though resection of locally advanced tumors regularly results in lesions of the lower cranial nerves (VI-XII) and major vessels that have a significant impact on patients quality of life. With adequate preoperative preparation in 80-90% of the cases the tumor will be entirely successfully removed. Additional treatments include radiotherapy and stereotactic radiosurgery that can be used as a palliative method or primary treatment method, especially in large inoperable lesions.

Key words: glomus tumors, paraganglioma syndromes, surgery, radiotherapy, radiosurgery

3. PARAGANGLIJI

Paragangliji su kromafina tkiva histološki slična tkivu nadbubrežne žlijezde, a uključuju različite nakupine stanica od baze lubanje do zdjelice (Boedeker et al. 2005).

Prvi koji je uočio sličnost ovih struktura sa stanicama srži nadbubrežne žlijezde bio je Kohn 1903. godine (Glennner & Grimley 1974). Napretkom medicine i usavršavanjem različitih dijagnostičkih metoda ipak su uočene histološke, biokemijske i druge razlike među ovim stanicama, no Kohnovo otkriće ostaje osnova po kojoj tumore neuralnog porijekla histološki diferenciramo. U jedinstveni paraganglijski sustav ubrajamo osim stanica srži nadbubrežne žlijezde nakupine stanica u prsištu i abdomenu, karotidna tjelešca, te paraganglijske stanice koje se nalaze uz kranijalne živce. Funkcije određenih nakupina stanica su nam poznate. Karotidno tjelešce i njemu slična nakupina tkiva unutar luka aorte (aortalno tjelešce) su kemoreceptori koji reagiraju na promjene pH vrijednosti arterijske krvi, hipoksiju i hiperkapniju te su direktno povezani sa središnjim centrima za disanje (Boedeker et al. 2005). Osim po funkcionalnosti, paragangliji se razlikuju po histološkim osobinama. Poneka paraganglijska tkiva imaju mogućnost bojanja kromovom kiselinom što je poznato kao kromafina reakcija. Reakcija se zasniva na oksidaciji kateholamina (npr. norepinefrina) i biogenih amina (npr. serotonina) s kromovom kiselinom u smeđe polimere i kromatske soli. Oksidacija kateholamina u obojene polimere mogu izazvati i drugi oksidansi poput jodata. Pozitivna kromafina reakcija u stanici ili tkivu je značajan pokazatelj, ali nije potpuno siguran dokaz prisutnosti kateholamina ili biogenih amina. Negativna kromafina reakcija ne isključuje u potpunosti prisustvo ovih tvari u stanicama (Glennner & Grimley 1974). Kemoreceptori, pa i paragangliji porijeklom nastali iz glave i vrata, slabo ili uopće ne reagiraju s dikromatskim solima, dok stanice nadbubrežne žlijezde i nakupine kromafinih stanica u abdomena pokazuju jaku reakciju.

Zbog toga, paragangliji su podijeljeni na kromafine i nonkromafine. Paragangliji koji poput srži nadbubrežne žlijezde imaju afinitet za dikromatske ione i primarno su povezani sa simpatičkim sustavom, nazvani su kromafini paragangliji. Paragangliji slični karotidnom tjelešcu nazvani su nonkromafini paragangliji zbog njihovog lošeg afiniteta za dikromatske ione (Lattes 1950). Tumori koji nastaju iz nonkromafinih paraganglija nazvani su nonkromafini paragangliomi. Sljedeća podjela je zasnovana na lokalizaciji, inervaciji i mikroskopskoj slici paraganglija. Srž nadbubrežne žlijezde u osnovi se razmatra odvojeno od ostalih paraganglija, a tumore nastale iz stanica srži nadbubrežne žlijezde nazivamo feokromocitomima (Baysal 2002, Argiris et al. 2003).

Ekstraadrenalni paragangliji su: brahijalni, intravagalni, aortiko-simpatički, i visceralno autonomni. Raspoređeni su simetrično paraaksijalno na trupu te u područjima koja su se razvila iz škržnih lukova. Nalaze se u perifernom dijelu autonomnog živčanog sustava. Glavne stanice su citološki i ultrastrukturno glavna osobina paraganglija, pretpostavlja se da su neuralnog porijekla. Svi paragangliji, pa čak i oni koji nisu kemoreceptori, stvaraju kateholamine (najčešće norepinefrin) koji se nalaze u zrcima u glavnim stanicama. Manje od 1% paraganglija koji nisu kemoreceptori luče kateholamine u cirkulaciju. Pretpostavlja se da im je funkcija održavanje lokalnog nivoa ekscitacije u autonomnom živčanom sustavu. Ipak tu mogućnost ne treba zanemariti. Svi paragangliji su dobro prokrvljeni čak i kada su među živčanim nitima. Tim stanicama nedostaju pravi dendriti i aksoni (Grimley & Glenner 1967). Aortiko-simpatički i autonomno-visceralni paragangliji po svom stupnju diferencijacije nalaze se između srži nadbubrežne žlijezde i branhijskih i intravagalnih paraganglija (Glenner & Grimley 1974). Zbog toga i tumori koji nastaju iz aortiko-simpatičkih paraganglija mogu sličiti i tumorima srži nadbubrežne žlijezde (feokromocitom) i tumorima branhijskih i intravagalnih paraganglija.

U branhijalne paraganglije ubrajaju se jugulotimpanični, interkarotidni, subklavijski, laringelani, koronarni, aortiko-pulmonalni i pulmonalni paraganglij.

Orbitalni paraganglij za sada se ubraja u ovu skupinu, mada njegova embriološka povezanost nije dokazana. Intravagalni paragangliji nisu povezani s arterijama pa čine posebnu skupinu, iako se od branhijalnih paraganglija ne razlikuju ni histološki, ni ultrastrukturno niti citokemijski (De Marino et al. 1990).

4. PARAGANGLIOMI

Von Haller je 1743. prvi opisao tkivo paraganglioma u karotidnom tjelešcu. Još 1840. anatomii opisuju ganglije uzduž Jacobsonovog živca, no tek 1941. godine Guild opisuje tvorbe na bulbusu jugularne vene i promontoriju srednjeg uha koje je nazvao glomusno tkivo zbog sličnosti s karotidnim tjelešcem. Veza sa paragangliomima uspostavljena je 1945. napretkom medicine i utvrđivanjem sličnosti pojedinih tvorbi s tumorima vaskularnog porijekla od Rosenwassera (Alford & Guilford 1962).

Nomenklatura paraganglioma se mijenjala s vremenom i do danas nije u potpunosti definirana. Ovi tumori su poznati pod nazivima kemodektomi, zbog sličnosti s kemoreceptorskim tkivom karotidnog tjelešca; ili glomus tumori, zbog sličnosti s tumorima koji nastaju iz glomusa, arteriovenskih šantova u koži. Najnovije preporuke ističu važnost izbjegavanja ovih naziva jer nisu potpuno točni i navode na krive zaključke. Kemodektom je naziv koji se povezuje sa kemoreceptorski aktivnim tkivom, a paragangliomi glave i vrata nefunkcionalni su u 99% slučajeva (Miller et al. 2000). Još 1959. Boyd dokazuje da ovi tumori nemaju kemoreptornu funkciju (Alford & Guilford 1962). Glomus tumor je naziv koji se koristi češće, i dalje je u upotrebi, iako i taj naziv nije potpuno točan. Naime, dalo bi se naslutiti da se radi o glomangiomu, benignom tumoru kože, zbog čega bi važnost i težinu ovih tumora mogli podcijeniti. Neumann et al. predlaže da adrenalne tumore i ekstraadrenalne tumore u području abdomena i toraksa simpatičkog porijekla koji luče kateholamine opisujemo kao feokromocitomi, dok bi tumore u području glave i vrata valjalo nazivati paragangliomima. Paragangliomi spadaju u parasimpatičku podskupinu i osim kemoreceptora uglavnom ne luče kateholamine (Neumann et al. 2004).

Paragangliomi su tumori stanica porijekla autonomnog živčanog sustava. Najčešće benigne tvorbe, izrazito vaskularizirane, rijetko se otkriju zbog oskudne kliničke slike i

izuzetno sporog rasta, koji ponekad može biti deset godina i duže. Pojavljuju se s učestalošću od 0,5% svih tumora glave i vrata s incidencijom oko 1 na 300000 (Wasserman 2001, Jackson 2001), a među svim tumorima ljudskog tijela javljaju se u oko 0,03% slučajeva (Jackson et al. 1982, Patetsios et al. 2002). Najčešći su tumori srednjeg uha i od svih paraganglioma glave i vrata nešto se ranije otkriju, što je razumljivo s obzirom na lokalizaciju i raniji razvoj spacio-kompresivnih simptoma. Prezentiraju se u bilo kojoj životnoj dobi, s nešto višom učestalošću u srednjoj životnoj dobi od 30 do 60 godina (Wang et al. 2000). Tri do pet puta češće se javlja u žena (Miller et al. 2000).

Mogu se pojaviti sporadično ili multicentrično. Multicentrično se pojavljuju češće u sklopu paraganglijskih sindroma, gdje je u 25-50% slučajeva opisana multicentrična pojava tumora, dok je u osoba bez naslijeđenih mutacija multicentričnost rjeđa. Tek 10% svih slučajeva će javljati više od 1 tumora (Spector et al. 1975). Osim sporadične pojave, glomus tumori se pojavljuju u sklopu različitih sindroma, ili paraganglijskih (PGL), gdje se u sklopu posebnih mutacija opisuje obiteljska sklonost pojavnosti tumora, ili u sklopu drugih sindroma koji imaju predispoziciju razvoja feokromocitoma. Još 1956. godine u literaturi su opisani slučajevi paraganglioma u obiteljima (Linn & Proctor 1956). Razvojem molekularne genetike i elektronske mikroskopije tek 2000. Baysal et al. prvi opisuje mutaciju SDHD (sukcinildehidrogenaza-podjedinica D) gena odgovornog za PGL1 (Baysal et al. 2002, Neuman et al. 2009); iste godine Niemann i Muller opisuju SDHC (sukcinildehidrogenaza-podjedinica C) mutaciju odgovornu za PGL3 (Niemann & Muller 2000). 2001. Astuti et al. opisuje SDHB (sukcinildehidrogenaza-podjedinica B) mutaciju kao uzrok pojavi PGL4 (Astuti et al. 2001), a do danas još nije prepoznata mutacija odgovorna za PGL2 (Baysal et al. 2002, Schiavi et al. 2005). Mutacija SDH dovodi do prekomjerne ekspresije 1α , hipoksijom stimuliranog faktora, koji uzrokuje prekomjernu proliferaciju paraganglijskog tkiva (Gjurić & Gleeson 2009). Izgleda da se mutacija naslijeđuje autosomno dominantno. SDHD mutacija se

naslijeđuje preko partenalne loze, što znači da djeca očeva koji nose mutaciju zahtjevaju nadzor i kliničko praćenje (Hensen et al. 2004; Neumann et al 2004). PGL sindromi karakterizirani su ranijom pojavom tumora, češćom multicentričnošću i češćom pojavom ekstraadrenalnih tumora.

Etiologija nastanka tumora nije potpuno jasna osim u slučaju prethodno opisanih mutacija gdje defektni gen uzrokuje pojavu tumora. Različiti autori navode mogućnost kronične izloženosti hipoksičnoj stimulaciji potencirajućim faktorom za razvoj glomus tumora (Rodriguez-Cuevas 1998, Astrom et al. 2003). U prilog tome govori zapažanje da glomus tumore nešto češće pronalazimo kod osoba koje žive na visokim nadmorskim visinama te kod osoba s kroničnim opstruktivnim plućnim oboljenjima.

5. GLOMUS TUMORI TEMPORALNE KOSTI

S obzirom na lokalizaciju glomus tumore dijelimo na glomus tumore karotidnog tjelešca, glomus jugulare tumore (porijeklom iz jugularnog bulbusa), glomus vagale tumore (porijeklom iz vagalnog tjelešca), glomus timpanikum tumore (iz istoimenog paraganglija).

Glomus tumori karotidnog tjelešca su najčešći tumori i često se javljaju zajedno s glomus jugulare tumorima i tumorima ličnog živca.

Glomus timpanikum i glomus jugulare tumori se nalaze u području temporalne kosti. Glomus timpanikum tumori nastaju u unutarnjem uhu, uzduž Jacobsonovog živca, timpanične grane n. glossopharyngeusa i uzduž Arnoldovog živca, aurikularne grane n. vagusa (Moffat & Hardy 1998). Glomus jugulare tumori nastaju iz adventicije jugularnog bulbusa. Vrlo često je teško razlikovati porijeklo tumora, da li je timpanično ili jugularno, pa se ovi tumori nazivaju i jugulo-timpaničnim glomus tumorima ili temporalnim paragangliomima. U literaturi su opisane vrlo rijetke lokalizacije i pojedinačni slučajevi glomus tumora u nosu, paranazalnim sinusima, parotidnoj žlijezdi, grkljanu, paratiroidnim žlijezdama, štitnoj žlijezdi, orbiti (Mouadeb et al. 2003, Connor et al. 2008, Kronz et al. 2000, Moyer et al. 2001).

Glomus tumori su tumori niske malignosti, najčešće benigni, izrazito sporo rastu. Od početka rasta do pojave simptoma može proći od 2-45 godina (Jansen et al. 2000). U području temporalne kosti s obzirom na specifičnu lokalizaciju češće su lokalno destruktivni uz tendenciju invazije okolnih mekotkivnih struktura, kranijalnih živaca, krvnih žila (Offergeld et al. 2012). Metastaziranje je opisano rijetko. Metastaze su najčešće posljedica lokalne invazije u okolna tkiva, krvne žile, živce i središnji živčani sustav, rijetko se metastaze mogu naći u regionalnim limfnim čvorovima, parotidnoj žlijezdi, štitnoj žlijezdi. Udaljene metastaze pronalaze se u plućima, jetri, kostima, slezeni. Ne postoji test kojim možemo predvidjeti malignost, jedini pokazatelj je klinički dokaz metastaza u neendokrinološkom tkivu (Gjurić &

Gleeson 2009). Funkcionalno aktivni tumor, tumor koji secernira kateholamine, može se javiti u bilo kojem paragangliomu. Najčešće se funkcionalni tumori javljaju kao feokromocitomi, nešto rjeđe tu sklonost pokazuju aortiko-simpatički i visceralno-autonomni paragangliomi, a najrjeđe paragangliomi glave i vrata. Glomus tumori isključivo luče noradrenalin, za razliku od feokromocitoma koji luče i adrenalin. Metaboličku aktivnost možemo dokazati prisutnošću dopamina (prekursora noradrenalina) i noradrenalina imunohistokemijskim pretragama u operativnom uzorku, ili ispitivanjem mokraće i krvi na metabolite kateholamina i vanilinmandeličnu kiselinu. Prekomjerno lučenje kateholamina prvenstveno djeluje opterećujuće na kardiovaskularni sustav gdje se javlja hipertenzija. U literaturi se navodi da je manje od 1% metabolički aktivno (Offergeld et al. 2012). Tu mogućnost ne smijemo nikad zanemariti zbog mogućeg fatalnog ishoda. Funkcionalno aktivne tumore suprimiramo preoperativnim liječenjem alfa-adrenergičnim blokatorima (Kremer et al. 1989).

U literaturi postoji različiti načini stupnjevanja proširenosti tumora. Mnogi autori koriste vlastite podjele (Obholzer et al. 2011). U kliničkoj praksi najčešće se koriste dvije podjele, od kojih svaka ima svoje prednosti i nedostatke. Fish i Mattox klasifikacija temelji se na utvrđivanju proširenosti tumora radiološkim metodama (CT-om). Dijeli ih u 4 stadija s obzirom na stupanj zahvaćenosti hipotimpanona, mastoida, temporalne kosti i intrakranijskog širenja, ali ne razlikuje jugularne od timpaničnih tumora (Fish & Mattox 1988).

Fish i Mattox klasifikacija:

TIP A: Tumor izlazi iz timpaničnog pleksusa i raste na promontoriju bez vidljivih znakova razaranja kosti. Krvožilna opskrba je iz timpanične arterije, grane uzlazne faringealne arterije.

TIP B: Tumor raste iz područja hipotimpanona i širi se na srednje uho i/ ili mastoid. Karotidni otvor i karotidni kanal su očuvani. Kortikalna kost preko jugularnog bulbosa je očuvana.

TIP C: Tumor se širi u jugularni bulbus i razara kost ispod koštanog labirinta, iza labirinta i područje vrha temporalne kosti. Kortikalna kost preko jugularnog bulbosa je nagrižena. Ovaj tip tumora dalje se dijeli ovisno o zahvaćenosti karotidnog kanala.

C1: Prodire kroz karotidni otvor, ali ne invadira karotidnu arteriju i ne zahvaća karotidni kanal

C2: Tumor zahvaća vertikalni dio karotidnog kanala između karotidnog otvora i luka

C3: Tumor zahvaća vertikalni i horizontalni dio karotidnog kanala ali ne ulazi u foramen lacerum

C4: Tumor se širi u foramen lacerum i kavernozi sinus

TIP D: Tumori koji se šire intrakranijsko sa subklasifikacijom:

DE: intrakranijski, ekstraduralni tumori

De 1: <2 cm u promjeru

De 2: >2 cm u promjeru

DI: intrakranijski, intraduralni tumori

Di 1: intraduralna ekstenzija <2 cm u promjeru

Di 2: intraduralna ekstenzija >2cm u promjeru

Di 3: neoperabilni tumor

Jackson i Glassock klasifikacija, jest podjela koja se nešto rjeđe koristi i različita je od Fisch klasifikacije tako što dijeli tumore na glomus jugulare i glomus timpanikum tumore i svaku skupinu dijeli u podskupine (Al-Mefty & Teixeira 2002).

Glomus timpanikum tumori:

Tip 1: mala tumorska masa ograničena na promontorij

Tip 2: potpuno ispunjen prostor bubnjišta

Tip 3: potpuno ispunjen prostor bubnjišta uz zahvaćanje područja mastoida

Tip 4: potpuno ispunjen prostor bubnjišta uz zahvaćanje područja mastoida sa širenjem kroz bubnjić ili u karotidni kanal

Glomus jugulare tumori:

Tip 1: mala tumorska masa u bubnjištu, u području jugularnog bulbosa i mastoidu

Tip 2: širenje ispod unutrašnjeg slušnog hodnika s ili bez intrakranijskog širenja

Tip 3: širenje u područje vrha temporalne kosti s ili bez intrakranijalnog širenja

Tip 4: Širenje preko vrha temporalne kosti prema klivusu zatiljne kosti i infratemporalnoj udubini s ili bez intrakranijalnog širenja.

6. KLINIČKA SLIKA

Jedna od karakteristika glomus tumora je izuzetno polagan rast. Manje od 1% tumora je endokrinološki aktivno, što se očituje simptomima zbog povećane stimulacije simpatičkog sustava kao što su tahikardija, hipertenzija, pojačano znojenje, a nastaju pojačanom sekrecijom kateholamina, poglavito noradrenalina (Baysal et al. 2002). Simptomatologija tumora u ranoj fazi razvoja je minimalna, a dijagnoza se često postavi tek onda kada tumor zbog svog rasta izazove kompresivne simptome okolnih struktura. Isto tako ne postoji jedinstvena, tipična klinička slika, zbog toga što tumor može nastati na različitim mjestima u temporalnoj kosti. Glomus timpanikum tumor najčešće nastaje u području srednjeg uha i očituje se kao pulsirajući tinitus sinkron s ritmom rada srca. Pulsirajući šum se pojačava fizičkim naporom, a kompresijom karotidne arterije šum se privremeno zaustavlja (Wasserman 2001, Jackson 2001). U oko polovine pacijenata u ranoj fazi pojavljuje se naglušost, uglavnom provodnog tipa zbog kompresije slušnih košćica (Offergeld et al. 2012). Kako tumor sve više raste postupno ispunjava šupljinu srednjeg uha, što pacijenti javljaju kao osjećaj punoće u uhu, a otoskopski iza bubnjišta prosijava crvena, vaskularna tvorba koja se uzdiže iz hipotimpanona. U literaturi se ovaj nalaz opisuje kao znak izlazećeg sunca (Gjurić & Gleeson 2009). Kad dosegne određenu veličinu, tumor svojom masom može probiti bubnjić i kao polipoidna masa prolabirati u zvukovod. Ponekad se u zvukovodu javlja i krvarenje. Diferencijalno dijagnostički crvenilo bubnjišta može nas krivo navesti na sumnju na kroničnu upalu srednjeg uha, zbog čega je vrlo važno uočiti anamnestičke znakove, najčešće pojavu pulzirajućeg šuma koji se pritiskom na karotidu ili pozitivnim tlakom u uhu gubi. Daljnjim širenjem tumora kroz temporalnu kost (Jackson 3 i 4) može doći do ispunjavanja pneumatskih prostora mastoidnog nastavka i karotidnog kanala, te zahvaćanja facijalnog živca.

Ovisno o porijeklu glomus jugulare tumora, da li iz ganglija ili vaskularne adventicije, ovisi i smjer širenja tumora. Kada dosegnu određenu veličinu najčešće kompromitiraju vensku cirkulaciju, što dovodi do zastoja krvi u sigmoidnom sinusu i razvoju neuroloških smetnji. Neurološke smetnje razvijaju se i progresijom tumora kroz temporalnu kost i intra/epiduralnim širenjem (Jackson 3 i 4) te zahvaćanjem IX.-XII. kranijalnog živca. Takvi pacijenti mogu javljati različite simptome, npr. smetnje gutanja i fonacije, hiposenzibilitet jezika, paraliza facijalisa, slabost ramenog obruča itd. Zahvaćanjem unutrašnjeg uha (Jackson 2) javljaju se simptomi slični kao i u timpanikum tumora: tinitus, naglušost koja je sada mješovitog tipa (zbog destrukcije unutarnjeg uha). U najtežim slučajevima, intraduralnim širenjem, tumor može dovesti do kompresije mozga, povišenog intrakranijskog tlaka, pa i kompresivnih sindroma moždanog debla (Offergeld et al. 2012).

7. DIJAGNOZA

Kada sumnjamo na tumore temporalne kosti nakon učinjenog otorinolaringološkog pregleda, provodimo različite metode dijagnostike. Audiološko-vestibuloška obrada, tonalna audiometrija i timpanometrija, potvrđuju nam u većine bolesnika, provodnog tipa najčešće, ali i zamjedbenog ili mješovitog tipa, što nam je induktivno za dijagnozu (Moffat & Hardy 1989). Radiološka dijagnostika ključna je za dijagnozu. Različitim metodama nastojimo prikazati stupanj progresije tumora, destrukciju koštanih struktura, lokalizaciju i veličinu tumora, prokrvljenost. Najvrjednije za dijagnozu su kompjuterizirana tomografija (CT), nuklearna magnetska rezonanca (NMR), angiografija, te u posljednje vrijeme pozitronska emisijska tomografija (PET).

CT-om visoke rezolucije izvrsno se prikazuje lokalizacija, proširenost tumora u području srednjeg uha te oštećenje okolnih tvorbi. Najvrjedniji su koronarni presjeci debljine 3 mm, no često se koriste i tanki aksijalni presjeci (Van de Berg 2005). Za razlikovanje glomus jugulare od glomus timanikum tumora, polazimo od njihovog biološkog ponašanja i lokalizacije. Glomus jugulare tumori nemaju kapsulu i zahvaćaju vezivno tkivo, šire se putovima manjeg otpora, prodirući kroz mastoidne čelije, vaskularne kanale, prolazišta živaca, pa na CT-u stvaraju karakterističnu sliku "ugriza moljca" (Gjurić & Gleeson 2009). Osim toga šire se od dna timpanona prema slušnim košćicama i zahvaćaju karotidni otvor, dok glomus timanikum tumori općenito su manji i počinju na razini promotorija češće razdvajajući, a ne destruirajući koštani lanac. Ukoliko se ne mogu razlikovati nazivamo ih jugulotimpaničnim tumorima.

Nuklearna magnetska rezonanca (NMR) dijagnostički je odlična za razlikovanje ovih tumora od drugih degenerativnih upalnih tvorbi u srednjem uhu, te u 95-98% slučajeva prikazuje intrakranijsku ekspanziju (Gjurić & Glesoon 2009). Glomus tumori tipično su

visoko vaskularizirane strukture, što se posebno dobro prikazuje NMR. Unutar ovih tumora se pojavljuju područja različitog intenziteta. S jedne strane nalazimo područja niskog intenziteta i gubitka signala koji se isprepliću sa hiperintenzivnim zonama, koje u biti predstavljaju krvne prostore i krvne žile u kojima je spor protok. Još jasniju sliku o tumoru dobivamo nakon injekcije visokih doza gadoliniuma u dozi od 0,3 mg/kg nakon čega dolazi do "drop-out fenomena" (izlijevanje kontrasta), za sada jedinog poznatog tumora baze lubanje s tim učinkom (Vogl et al. 1993). MR je bolja za uočavanje malih tumora i propagacije u krvne žile što se vidi kao neravnine stjenke krvnih žila.

Digitalna subtrakcijska angiografija (DSA) važna je u toku preoperativne obrade za utvrđivanje vaskularizacije tumorske tvorbe i prehranjujućih žila, te eventualne predoperativne embolizacije. Najčešće se kontrast injicira u zajedničku karotidnu arteriju (Gjurić & Gleeson 2009). Tumor se može prehranjivati od ascendentne faringealne arterije, stražnje aurikularne arterije, stilomastoidne arterije, okcipitalne arterije. Veliki tumori (Fisch C i D) mogu se dodatno prehranjivati od unutrašnje maksilarne, unutrašnje karotidne arterije ili vertebralne arterije preko meningealnih i parenhimnih grana. Venska faza angiografije prikazuje stupanj okluzije i zahvaćenost sigmoidnog sinusa, i obliteraciju jugularnog bulbosa.

MIBG (metajodbenzilguanidin) scintigrafija koristi se u dijagnostici neuroendokrinih tumora, i nakuplja se u feokromocitomu, neuroblastomu, karcinoidu, medularnom karcinomu štitnjače (Bustillo et al. 2004, King et al. 2010), no zbog akumulacije u žlijezdama slinovnicama, te brojnim interakcijama s lijekovima prednost se sve više daje PET-u s flordihidroksifenilalaninom (DOPA-PET) (Hoegerle et al. 2003). Prednost DOPA-PET-a jest u tome što bolje otkriva male tumore, te u istom aktu prikazuje metastaze toraksa i abdomena, a ne nakuplja se u tijelu.

Za histološku potvrdu kliničke dijagnoze biopsija tankom iglom, danas se sve više odbacuje. Biopsija tankom iglom nosi sa sobom izrazito velik rizik od krvarenja , a vrlo često se aspirat krivo dijagnosticira kao neurofibrom, neurofibrosarkom, maligni melanom itd. (Chuah et al. 1999).

8. LIJEČENJE

Kroz medicinsku literaturu godinama se raspravlja o različitim modalitetima liječenja jugulotimpaničnih glomus tumora, ali i dalje ne postoji konsenzus o smjernicama. Svaki pacijent zahtjeva individualni pristup te procjenu rizika komplikacija pojedinih oblika liječenja. Danas dostupni oblici liječenja su kirurška resekcija, radioterapija, stereotaksijska radiokirurgija, embolizacija te monitoriranje i praćenje tumora bez intervencija. Konačnu odluku o liječenju donosi liječnik uzevši u obzir sve ključne faktore, veličinu, lokalizaciju, stadij, dob, opće stanje pacijenta, te zahvaćanje kranijalnih živaca, velikih krvnih žila ili intraduralno širenje.

8.1. Preoperativna embolizacija

Glavni ciljevi preoperativne embolizacije su smanjiti gubitak krvi, spriječiti rizik od postoperativnih komplikacija, smanjiti potrebu za transfuzijama, te omogućavajući boji pristup i potpunu resekciju tumora, neposredno smanjiti i rekurenciju tumora (Fruwirth et al 1996, Boedeker et al. 2005). Embolizacija kao zahvat nosi svoje rizike, zato je vrlo važno odvagati korist nasuprot mogućim komplikacijama. Nuspojave embolizacije mogu biti male, kao što su febrilnost, lokalna bolnost i hematomi na mjestu injiciranja; ili velike kao što su nekroze, ispadi kranijalnih živaca, veliki neurološki deficiti, smrt (Forrest et al 2001, Horowitz et al. 2002). Krvne žile koje opskrbljuju tumor selektivno se emboliziraju nakon angiografije, a angiografiju i embolizaciju je moguće učiniti u istom aktu. Treba dobro prikazati sve krvne žile i moguće aberantne krvne žile koje nisu inače tipične za opskrbu određenog tumora. Ovisno o stadiju, Fish A tumore najčešće opskrbljuje donja timpanična arterija, Fish B tumori opskrbljeni su od ascendentne faringealne arterije, Fish C osim od ascendentne faringealne arterije, opskrbljuju se i od maksilarne, okcipitalne i temporalnih

arterija, dok Fish D tumori imaju jako različitu, individualnu opskrbu (Shipper et al. 2004). Posebno je važno provesti embolizaciju Fish C i D tumora, jer bez tog zahvata teško je, gotovo i nemoguće, u potpunosti ukloniti tumorsku masu.

8.2. Kirurško liječenje

1945. Rosenwasser prvi opisuje djelomičnu resekciju glomus jugulare tumora. Međutim, ovi tumori smatrani su inoperabilnim i sve dok se nisu razvojem medicine i neuroradiološke dijagnostike usavršile mikrokirurške tehnike i usavršili novi, bolji pristupi bazi lubanje (Schick et al. 1998). Danas kirurške metode liječenja predstavljaju jedini mogući način potpunog uklanjanja tumora, posebice onih malih, i to u jednom aktu, a dodatna prednost im je što se ovim metodama jedino može dobiti konačna patohistološka potvrda tvorbe. Kirurški pristupi za liječenje glomus tumora temporalne kosti danas su uglavnom standardizirani. Pacijentima s glomus timpanikum tumorima tipa Fish A i B, tumor se uklanja kirurški u cijelosti, ukoliko nema općih kontraindikacija za operaciju ili anesteziju (Schick et al. 1998, Persky et al. 2002). Velike postoperativne komplikacije, oštećenja kranijskih živaca (VI.-XII.) se ne očekuju, no mogućnost pojave malih komplikacija, kao što su provodna naglušnost su opisani (Gstoettner et al. 1999). Mali tumori, vidljivi kroz intaktni bubnjić uklanjaju se klasičnim endauralnim ili transmeatalnim pristupom. Većim tumorima bolje je pristupiti retroaurikularno, kada je moguće učiniti i mastoidektomiju ili prošireni facijalni recessus.

Preporuke za liječenje glomus jugulare tumora u literaturi nisu toliko usuglašena kao u slučaju glomus timpanikum tumora (Schick et al. 1998, Persky et al. 2002). Za glomus jugulare tumore tipa Fish C i D pristupamo kroz infratemporalnu udubinu. Za podtipove C1, C2, De, i 1/2 alternativno možemo pristupiti i jukstakondilarno. Fish Di 1 i 2 bi se trebali operirati u dvije faze. Fish Di 3 tumori, nažalost su inoperabilni i po literaturi preporuča se

samo palijativno liječenje zračenjem (Schipper et al. 2004). Velik dio glomus jugulare tumora invadira okolne strukture, po nekim autorima propagacija u kranijalne živce je utvrđena u 50% slučajeva intraoperativno (Makek et al. 1990), što za sobom jasno nosi i veći postotak postoperativnih komplikacija. Posebno su teške pareze ili paralize vagalnog živca, što se očituje smetnjama gutanja, artikulacije, fonacije, i slabošću ramena, a mogu biti zahvaćeni svi kranijalni živci koji idu kaudalno, tj. VI.- XII. živac (Persky et al. 2002). Ipak, funkcija živca može se oporaviti. Osobe mlađe i srednje životne dobi dobro toleriraju gubitak funkcije i brzo se i u potpunosti rehabilitiraju. Kod starijih osoba, oporavak je dugotrajan i nepotpun, praćen brojnim, po životnim opasnim komplikacijama, pa se za kirurški pristup preporuča odrediti gornja dobna granica (Gjurić & Gleeson 2009). Glassock et al. navode maksimalnu dob za kiruršku terapiju od 60 godina (Glassock et al. 1974). Za smanjenje broja i komplikacija na minimum vrlo je važna dobra preoperativna priprema, posebno odrediti vaskulariziranost tumora, znajući da su ovi tumori visoko vaskularne tvorbe, te eventualnu učiniti preoperativnu embolizaciju ili balonizaciju kako bi smanjili rizik od krvarenja. Intraoperativno praćenje funkcije kranijalnih živaca površinskim elektrodama, posebice n. facijalisa, u svrhu smanjenja postoperativne pareze dokazano je korisno kod pacijenata s Fish C i D tipom tumora (Schipper et al. 2004).

8.3. Radioterapija

Jedna od prednosti radioterapije je postizanje dobre lokalne kontrole tumorskog rasta bez komplikacija kirurškog liječenja (Hinermann et al. 2001, Boyle et al. 1990). Glomus tumori su dobro prokrvljeni tumori koji odlično reagiraju na zračenje. Mehanizam djelovanja je oštećenje mikrocirkulacije što dovodi do sklerozacije i fibrozacije te smanjenja tumorske mase i to se dobro uočava na kontrolnim radiološkim snimkama. Rjeđe se javljaju komplikacije od strane kranijalnih živaca (Foote et al. 2002, Henzel et al. 2007), no

komplikacije od strane djelovanja, posebice visokih koncentracija zraka postoje. Opisani su osteomijelitis temporalne kosti, nekroze temporalnog režnja, insuficijencija hipofize. Češće se susreću kronični otitis media i stenoze vanjskog zvukovoda. Opisani su ponovne pojave tumora nakon nekoliko desetljeća s izrazito velikim bolovima uslijed osteonekroze (Hinermann et al. 2001). Primarno liječenje zračenjem preporuča se kao palijativa, ili primarni način liječenja kod većih tumora koji su zahvatili kranijalne živce i čije operativno žrtvovanje bi uzrokovalo mnoštvo teških komplikacija. Zrači se s ukupnom dozom od 45 do 50 Gy, raspoređeno kroz pojedinačne doze od 1,8 do 2,0 Gy. Lokalna kontrola se postiže do 90% slučajeva, a potpuna redukcija tumora prikazana je u 40-80% slučajeva po nekim studijama (Feigenberg et al. 2002).

8.4. Stereotaksijska radiokirurgija

“Gama knife” relativno je nov način liječenja jugulotimpaničnih tumora. Glomus tumori su idealni kandidati za ovaj način liječenja zbog toga što rijetko zahvaćaju mozak i dobro se prikazuju radiološkim metodama. Prednost stereotaksijske kirurgije leži u tome što se preciznim mjerenjima odredi točan volumen tkiva kojem se dostavi točno određena doza zračenja, što onda prati i manji broj komplikacija. Za razliku od klasične radioterapije, “gama knifeom” se u istom danu dobije maksimalna doza zračenja od 12 do 28 Gy (Feigenberg et al. 2002). Ukupna doza ovisi o volumenu tumora, no teoretski i vrlo velike tumore možemo ozračiti na ovaj način. Najbolji rezultati postižu se za tumore do 2 cm u promjeru te se najčešće koristi kao dopuna kirurškom liječenju i za rezidualne dijelove tumora. Stereotaksijska radiokirurgija za sada je obećavajuća metoda, no potrebne su veće i dugoročnije studije da bi utvrdili prednosti i nedostatke ove metode.

8.5. Postoperativno praćenje

Tijekom prvih 3 postoperativna mjeseca praćenje bolesnika je prvenstveno kliničkim pregledima. Tijekom tog perioda količina hemoglobina od intra i postoperativnog krvarenja je prevelika da bi se radiološki sa sigurnošću razlikovala od rezidua tumora. Zbog toga se u sklopu postoperativnog praćenja bolesnika nakon 3-4 mjeseca radi kontrolni MSCT s kontrastom. Na osnovu tog nalaza odlučuje se da li je potrebno korištenje „gama kniže“ ili ne.

9. ZAKLJUČCI

Glomus tumori su najčešći tumori srednjeg uha. Uglavnom su benigni, sporo rastu i jako dobro su vaskularizirani. Šire se lokalnodeduktivno, i iako su niskog su malignog potencijala mogućnost metastaziranja u obližnja te u udaljena tkiva ne treba zanemariti.

Pojavljuju se pojedinačno ili u sklopu autosomno-dominantnih naslijeđenih sindroma. Najčešći simptomi su naglušost, pulsatilni šum i bol s otoskopskim nalazom crvene, vaskularne tvorbe koja prosijava iza bubnjića. Najbolji način liječenja jest kirurška resekcija uz preoperativnu embolizaciju kada u do 90% slučajeva tumor možemo ukloniti u cijelosti. U slučaju velikih ili inoperabilnih tvorbi dodatni načini liječenja uključuju radioterapiju ili stereotaksijsku radiokirurgiju.

10. ZAHVALE

Posebno se zahvaljujem mentoru, prof. dr.sc. Srećku Branici za svu pomoć i savjete dane prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji na svojoj podršci i nesebičnom odricanju tokom mog školovanja, bez njih ovaj rad nikad nebi bio moguć.

11. LITERATURA

1. Alford BR, Guilford FR (1962) A comprehensive study of tumors of the glomus jugulare. *Laryngoscope* 72:765-787.
2. Al-Mefty O, Teixeira A (2002) Complex tumors of the glomus jugulare: Criteria, treatment, and outcome. *J Neurosurg* 97:1356-66.
3. Argiris A, Mellott A, Spies S (2003) PET scan assessment of chemotherapy response in metastatic paraganglioma. *Am J Clin Oncol.* 26:563-566. DOI:10.1097/01.coc.0000037765.75950.3A
4. Astrom K, Cohen JE, Willett-Brozick JE, Aston CE, Baysal BE (2003) Altitude is a phenotypic modifier in hereditary paraganglioma type 1: evidence for an oxygen-sensing defect. *Hum Genet.* 113:228-237. DOI: 10.1007/s00439-003-0969-6
5. Astuti D, Latif F, Dallol A, Dahia P, Douglas F, George E, Skoldeberg F, Husebye ES, Eng C, Maher ER (2001) Gene mutations in the succinate dehydrogenase subunit SDHB cause susceptibility to familial pheochromocytoma and to familial paraganglioma. *Am J Hum Genet* 69:49–54
6. Baysal BE (2002a) Hereditary paraganglioma targets diverse paraganglia. *J Med Genet* 39:617-622. DOI: 10.1136/jmg.39.9.617
7. Baysal BE, Willett-Brozick JE, Lawrence EC, Drovdic CM, Savul SA, McLeod DR, Yee HA, Brackman DE, Slattery WH III, Myres EN; Ferrell RE, Rubinstein WS (2002b) Prevalence of SDHB, SDHC, and SDHD germline mutations in clinic patients with head and neck paragangliomas. *J Med Genet* 39:178–183
8. Boedeker CC, Ridder GJ, Schipper J (2005) Paragangliomas of the head and neck: diagnosis and treatment. *Fam Cancer* 4:55-59. DOI: 10.1007/s10689-004-2154-z
9. Boyle JO, Shimm DS, Coulthard SW (1990) Radiation therapy for paragangliomas of the temporal bone. *Laryngoscope.* 100:896-901. DOI: 10.1288/00005537-199008000-00018
10. Bustillo A, Telischi F, Weed D, Civantos F, Angeli S, Serafini A, Whiteman M (2004) Octreotide scintigraphy in the head and neck. *Laryngoscope.* 114:434-440.
11. Chuah KL, Tan PH, Chong YY (1999) Test and teach. Number ninetythree: Part 1. Carotid body paraganglioma. *Pathology.* 31:215-216, 273-274.
12. Connor SE, Gleeson MJ, Odell E (2008) Extracranial glomus faciale tumour. *J Laryngol Otol.* 122:986-989. DOI: 10.1017/S0022215107000126

13. DeMarino DP, Mueller DP, Yuh WT, Maves MD, Dolan KD (1990) Multiple paragangliomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 99(1):85-86.
14. Feigenberg SJ, Mendenhall WM, Hinerman RW, Amdur RJ, Friedman WA, Antonelli PJ (2002) Radiosurgery for paraganglioma of the temporal bone. *Head Neck* 24:384-389. DOI:10.1002/hed.10064
15. Fisch U, Mattox D (1988) *Microsurgery of the skull base*. Stuttgart, New York: Thieme p.149-153
16. Foote RL, Pollock BE, Gorman DA, Schomberg PJ, Stafford SL, Link MJ, Kline RW, Strome SE, Kasperbauer JL, Olsen KD (2002) Glomus jugulare tumor: tumor control and complications after stereotactic radiosurgery. *Head Neck*. 24:332-338. DOI:10.1002/hed.10005
17. Forest JA III, Jackson CG, McGrew BM (2001) Long-term control of surgically treated glomus tympanicum tumors. *Otol Neurotol*. 22:232-236. DOI: 10.1097/00129492-200103000-00020
18. Frühwirth J, Koch G, Klein GE (1996) Die präoperative angiografische Embolisation von Tumoren des Karotisglomus [Preoperative angiographic embolization of carotid glomus tumors. A method for improving operability]. *HNO* 44:510-513. DOI: 10.1007/s001060050046
19. Gjurić M, Gleeson M (2009) Consensus statement and guidelines on the management of paragangliomas of the head and neck. *Skull Base* 19(1): 109-116
20. Glasscock ME, Harris PF, Newsome G (1974) Glomus tumors: diagnosis and treatment. *Laryngoscope*. 84:2006-2032.
21. Glenner GG, Grimley PM (1974) *Tumors of the extra-adrenal paraganglion system (including chemoreceptors)*. 1th ed. Washington:AFIP
22. Grimley PM, Glenner GG (1967) Histology and ultrastructure of carotid body paragangliomas. Comparison with the normal gland. *Cancer* 20:1473-1488.
23. Gstoettner W, Matula C, Hamzavi J, Kornfehl J, Czerny C (1999) Long-term results of different treatment modalities in 37 patients with glomus jugulare tumors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 256(7):351-5, <http://dx.doi.org/10.1007/s004050050162>.
24. Hensen EF, Jordanova ES, van Minderhout IJ, Hogendoorn PC, Taschner PE, van der Mey AG, Devilee P, Cornelisse CJ (2004) Somatic loss of maternal chromosome 11 causes parent-of-origin-dependent inheritance in SDHD-linked paraganglioma and pheochromocytoma families. *Oncogene* 23:4076–4083

25. Henzel M, Hamm K, Gross MW, Surber G, Kleinert G, Failing T, Sitter H, Strassmann G, Engenhardt-Cabillic R (2007) Fractionated stereotactic radiotherapy of glomus jugulare tumors. Local control, toxicity, symptomatology, and quality of life. *Strahlenther Onkol* 183:557-62
26. Hinerman RW, Mendenhall WM, Amdur RJ, Stringer SP, Antonelli PJ, Cassisi NJ (2001) Definitive radiotherapy in the management of chemodectomas arising in the temporal bone, carotid body and glomus vagale. *Head Neck*. 23:363-371. DOI: 10.1002/hed.1045
27. Hoegerle S, Ghanem N, Althoefer C, Schipper J, Brink I, Moser E, Neumann HPH. (2003) ¹⁸F-Dopa positron emission tomography for the detection of glomus tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 30:689-694. DOI: 10.1007/s00259-003-1115-3.
28. Horowitz M, Whisnant RE, Jungreis C, Snyderman C, Levy EI, Kassam A (2002) Temporary balloon occlusion and ethanol injection for preoperative embolization of carotid-body tumor. *Ear Nose Throat J*. 81:536-538, 540, 542.
29. Jackson CG, Glasscock ME, 3rd, Harris PF (1982) Glomus Tumors. Diagnosis, classification, and management of large lesions. *Arch Otolaryngol* 108(7):401-10.
30. Jackson CG (2001) Glomus tympanicum and glomus jugulare tumors. *Otolaryngol Clin North Am* 34(5):941-70, vii, [http://dx.doi.org/10.1016/S0030-6665\(05\)70356-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0030-6665(05)70356-X).
31. King KS, Whatley MA, Alexopoulos DK, Reynolds JC, Chen CC, Mattox DE, Jacobs S, Pacak K (2010) The use of functional imaging in a patient with head and neck paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 95:481-482. DOI: 10.1210/jc.2009-2214
32. Kremer R, Michel RP, Posner B, Wang NS, Lafond GP, Crawhall JC (1989) Catecholamine-secreting paraganglioma of glomus jugulare region. *Am J Med Sci* 297(1):46-48.
33. Kronz JD, Argani P, Udelsman R, Silverberg L, Westra WH (2000) Paraganglioma of the thyroid: two cases that clarify and expand the clinical spectrum. *Head Neck* 22:621-625. DOI: 10.1002/1097-0347(200009)22:6<621::AID-HED12>3.0.CO;2-H
34. Lattes R (1950) Nonchromaffin paraganglioma of ganglion nodosum, carotid body and aortic arch bodies. *Cancer* 3:667-694.
35. Linn H, Proctor B (1956) Tumour of the ganglion nodosum of the vagus nerve. *Laryngoscope*. 66:1577-1581. DOI: 10.1288/00005537-195612000-00003
36. Makek M, Franklin DJ, Zhao JC, Fish U (1990) Neural infiltration of glomus temporale tumors. *Am J Otol* 11:1-5

37. Miller RB, Boon MS, Atkins JP, Lowry LD (2000) Vagal paraganglioma: The Jefferson experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122:482-487. DOI: 10.1016/S0194-5998(00)70088-X
38. Moffat DA, Hardy DG (1989) Surgical management of large glomus jugulare tumors: infra and trans temporal approach. *J Laryngol Otol* 103:1167-1180.
39. Mouadeb DA, Chandra RK, Kennedy DW, Feldman M (2003) Sinonasal paraganglioma: endoscopic resection with a 4-year follow-up. *Head Neck*. 25:1077-1081. DOI: 10.1002/hed.10322
40. Moyer JS, Bradford CR (2001) Sympathetic paraganglioma as an unusual cause of Horner's syndrome. *Head Neck*. 23:338- 342. DOI: 10.1002/hed.1040
41. Neumann HPH, Pawlu C, Peçzkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley T, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C (2004) Distinct clinical features characterize paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 292:943-951. DOI: 10.1001/jama.292.8.943
42. Neumann HPH, Erlic Z, Boedeker CC, Rybicki LA, Robledo M, Hermsen M, Schiavi F, Falcioni M, Kwok P, Bauters C, Lampe K, Fischer M, Edelman E, Benn DE, Robinson BG, Wiegand S, Rasp G, Stuck BA, Hoffmann MM, Sullivan M, Sevilla MA, Weiss MM, Peczkowska M, Kubaszek A, Pigny P, Ward RL, Learoyd D, Croxson M, Zabolotny D, Yaremchuk S, Draf W, Muresan M, Lorenz RR, Knipping S, Strohm M, Dyckhoff G, Matthias C, Reisch N, Preuss SF, Eßer D, Walter MA, Kaftan H, Stöver T, Fottner C, Gorgulla H, Malekpour M, Zarandy MM, Schipper J, Brase C, Glien A, Kühnemund M, Koscielny S, Schwerdtfeger P, Välimäki P, Szyfter W, Finckh U, Zerres K, Cascon A, Opocher G, Ridder GJ, Januszewicz A, Suarez C, Eng C (2009) Clinical Predictors for Germline Mutations in Head and Neck Paraganglioma Patients: Cost Reduction Strategy in Genetic Diagnostic Process as Fall-Out. *Can Research* 69:3650-3656. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-08-4057
43. Niemann S, Müller U (2000) Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma, type 3. *Nat Genet* 26:268–270
44. Obholzer RJ, Hornigold R, Connor S, Gleeson MJ (2011). Classification and management of cervical paragangliomas. *Ann R Coll Surg Engl* 93:596-602. DOI:10.1308/147870811X13137608455172
45. Offergeld C, Brase C, Yaremchuk S, Mader I, Rischke HC, Glasker S, Schmid KW, Wiech T, Preuss, SF, Suarez C, Kopec T, Patocs A, Wohlk N, Malekpour M, Boedeker

- CC, Neuman HPH (2012) Head and neck paragangliomas: clinical and molecular genetic classification. *Clinics* 67(S1):19-28. DOI: 10.6061/clinics/2012(Sup01)05
46. Patetsios P, Gable DR, Garrett WV, Lamont JP, Kuhn JA, Shutze WP, Kourlis H, Grimsley B, Pearl GJ, Smith BL, Talkington CM, Thompson JE (2002) Management of carotid body paragangliomas and review of a 30-year experience. *Ann Vasc Surg* 16(3):331-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s10016-001-0106-8>.
47. Persky MS, Setton A, Niimi Y, Hartman J, Frank D, Berenstein A (2002) Combined endovascular and surgical treatment of head and neck paragangliomas - a team approach. *Head Neck* 24:423-431. DOI: 10.1002/hed.10068
48. Rodriguez-Cuevas S, Lopez-Garza J, Labastida-Almendaro S (1998) Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck*. 20:374-378. DOI: 10.1002/(SICI)1097-0347(199808)20:5<374::AIDHED3>3.0.CO;2-V
49. Schiavi F, Boedeker CC, Bausch B, Peczkowska M, Gomez CF, Strassburg T, Pawlu C, Buchta M, Salzmann M, Hoffmann MM, Berlis A, Brink I, Cybulla M, Muresan M, Walter MA, Forrer F, Valimaki M, Kawecki A, Szutkowski Z, Schipper J, Walz MK, Pigny P, Bauters C, Willet-Brozick JE, Baysal BE, Januszewicz A, Eng C, Opocher G, Neumann HP (2005) Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA* 294:2057–2063
50. Schick B, Draf W, Kahle G (1998) Jugulotympanale Paragangliome: Therapiekonzepte in der Entwicklung [Jugulotympanic paraganglioma: therapy concepts under development]. *Laryngo- Rhino-Otol.* 77:434-443. DOI: 10.1055/s-2007-997004
51. Schipper J, Boedeker CC, Maier W, Neumann HPH (2004) Paragangliome im Kopf-/Halsbereich Teil 2: Therapie und Nachsorge [Paragangliomas of the head and neck. Part 2: Therapy and follow-up]. *HNO* 52:651-662.
52. Spector GJ, Ciralski R, Maisel RH, Ogura JH(1975) Multiple glomus tumors in head and neck. *Laryngoscope* 85:1066-75
53. van den Berg R (2005) Imaging and management of head and neck paragangliomas. *Eur Radiol.* 15(7):1310-8, <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-005-2743-8>.
54. Vogl TJ, Mack MG, Juergens M, Bergman C, Grevers G, Jacobsen TF, Lissner J, Felix R (1993) Skull base tumors: gadodiamide injection—enhanced MR imaging—dropout effect in the early enhancement pattern of paragangliomas versus different tumors. *Radiology* 188: 339–346

55. Wang SJ, Wang MB, Barauskas TM, Calcaterra TC (2000) Surgical management of carotid body tumors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;123:202-206. DOI: 10.1067/mhn.2000.106709
56. Wasserman PG, Savargaonkar P (2001) Paragangliomas: classification, pathology, and differential diagnosis. *Otolaryngol Clin NorthAm* 34(5):845-62, vvi, [http://dx.doi.org/10.1016/S0030-6665\(05\)70351-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0030-6665(05)70351-0).

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam u Šibeniku 20.12.1989. godine gdje sam završila osnovnu i srednju školu. 2008. godine nakon završetka srednje Medicinske i kemijske škole, usmjerenja medicinske sestre-medicinski tehničari, upisala sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

2013. godine dobila sam Posebnu Dekanovu nagradu za aktivno sudjelovanje u radu udruge Sport-MEF, posebno za rad na projektu "162 stube", utrke za promicanje kardiovaskularnog zdravlja i sporta. Osim Sport-MEFa, čiji sam član od 2008, voditelj sekcije te dio izvršnog odbora od 2011, član sam i Studenstke sekcije za neuroznanost.

Od 2009 do 2011. sam bila demonstrator na Katedri za Anatomiju.

Aktivno sam sudjelovala kao student- prevoditelj u pisanju udžbenika Gamulin S, Marušić M, Kovač Z: Pathophysiology- Basic Mechanisms of disease. Medicinska naklada, Zagreb 2013.

Koautor sam nekoliko citiranih radova iz područja onkologije.

Svoja znanja iz područja otorinolaringologije dodatno sam proširila stručnom praksom u rujnu 2013. godine, u UKE Eppendorf, sveučilišnoj bolnici u Hamburgu.