

CẬP NHẬT CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ U CẬN HẠCH VÙNG ĐẦU CỔ

Trần Văn Bửu*, Nguyễn Duy Miên*, Lê Thanh Thái**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Những phát hiện mới về di truyền và sinh bệnh học của u cận hạch đã làm thay đổi đáng kể chiến lược xử trí bệnh lý này. **Mục tiêu:** Chúng tôi tóm tắt những hiểu biết gần đây về mặt di truyền học phân tử và những khuyến cáo cập nhật về chẩn đoán, điều trị và quản lý bệnh nhân u cận hạch vùng đầu cổ. **Phương pháp:** Tìm kiếm các bài báo liên quan chủ đề nghiên cứu bằng công cụ PubMed. Thuật ngữ được sử dụng gồm: "paraganglioma", "glomus tumor", "head and neck", "genetics", "endocrinology", "investigation" and "treatment". **Kết quả:** u cận hạch vùng đầu cổ chủ yếu liên quan đến đột biến dòng mầm trong họ gen succinate dehydrogenase (SDHx), trong đó đột biến SDHD và SDHB làm tăng nguy cơ của bệnh lý đa khối u và ác tính. Xét nghiệm di truyền được khuyến cáo thực hiện cho tất cả bệnh nhân. Gallium 68 tetraazacyclododecane tetraacetic acid-octreotate có độ nhạy rất cao và được khuyến cáo là phương tiện chẩn đoán hình ảnh đầu tay ở những bệnh nhân có nguy cơ bị bệnh lý đa khối u và di căn, hoặc có chỉ định liệu pháp thụ thể peptid nhắm đích. Điều trị bảo tồn được ưu tiên nếu khối u nhỏ, không tiết catecholamine, và không gây triệu chứng, ngược lại, phẫu thuật lấy bỏ khối u được đặt ra. Xạ trị được chỉ định cho những khối u tái phát sau mổ và những khối u không tiết catecholamine nằm ở vị trí mà việc cắt bỏ có nguy cơ gây tổn thương nặng nề các cấu trúc mạch máu và thần kinh quan trọng. Liệu pháp phóng xạ trúng đích (theranostics) đang được chứng minh là một lựa chọn đầy hứa hẹn và khả thi cho những trường hợp di căn hoặc không thể phẫu thuật lấy bỏ khối u được. Bệnh nhân được xác định có đột biến gen succinate dehydrogenase cần được theo dõi lâu dài bằng các xét nghiệm sinh hoá và hình ảnh toàn thân. **Kết luận:** U cận hạch vùng đầu cổ là những khối u thần kinh nội tiết hiếm gặp, tiến triển chậm và thường liên quan đến đột biến dòng mầm trong họ gen succinate dehydrogenase. Những phát hiện gần đây về sinh bệnh học và tiến triển của u cận hạch đã làm thay đổi đáng kể chiến lược xử trí bệnh lý này. Bám sát các khuyến cáo cập nhật sẽ giúp ích cho các bác sĩ tai mũi họng trong chăm sóc và điều trị bệnh lý u cận hạch đạt được hiệu quả cao.

Từ khóa: paraganglioma, glomus jugulare, glomus tympanicum, carotid body tumor, succinate dehydrogenase.

* Khoa Tai Mũi Họng, Bệnh viện đa khoa TTH Quảng Bình

** Bộ môn Tai Mũi Họng, Trường Đại học Y Dược - Đại học Huế

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Bửu; ĐT : +84333516302; Email: vanbuu94py@gmail.com

Nhận bài: 23/7/2023

Ngày nhận phản biện: 5/8/2023

Ngày nhận phản hồi: 15/8/2023

Ngày duyệt đăng: 25/8/2023

SUMMARY

THE STATE OF THE ART IN DIAGNOSIS AND MANAGEMENT OF HEAD AND NECK PARAGANGLIOMAS

Background: *The management of head and neck paragangliomas has changed significantly as a result of increased understanding of the genetic and pathophysiologic basis of this disease. **Objective:** We summarize the recent advances regarding molecular genetics, along with updated recommendations on workup, treatment, and surveillance of these tumors. **Method:** The literature search was undertaken with PubMed. The search terms "paraganglioma", "glomus tumor", "head and neck", "genetics", "endocrinology", "investigation", and "treatment" were used. **Results:** HNPGLs are predominantly associated with germline mutations in the succinate dehydrogenase (SDHx) gene family, in which germline SDHD and SDHB mutations carry an increased risk for multifocal primary disease and metastatic disease, respectively. Genetic testing is recommended for all patients. Gallium 68 tetraazacyclododecane tetraacetic acid-octreotate has high sensitivity and is recommended as first-line imaging in patients with head and neck paragangliomas with concern for multifocal and metastatic disease, and in candidates for targeted peptide-receptor therapy. Conservative management is the first choice treatment for small asymptomatic non secreting paragangliomas, otherwise, resection is preferred for catecholamine-secreting tumors and those that are locally symptomatic from tumor bulk. Radiotherapy is indicated for non-catecholamine secreting paragangliomas where resection would require extensive sacrifice of critical vascular and/or neural structures, and for those with recurrent tumors after previous surgery. Theranostics is proving to be a promising and viable option for patients with locally unresectable or metastatic disease. Patients with SDHx mutations should undergo long-term biochemical screening and whole-body imaging. **Conclusion:** Head and neck paragangliomas are rare, typically indolent neuroendocrine tumors and predominantly associated with germline mutations in the SDHx gene family. Recently, the management paradigms have changed significantly due to a better understanding regarding pathophysiologic and natural course of these tumors. Keeping abreast of the latest recommendations will help otolaryngologists appropriately manage this challenging disease.*

Keywords: *paraganglioma, glomus jugulare, glomus tympanicum, carotid body tumor, SDHx.*

1. TỔNG QUAN

U cận hạch là các khối u thần kinh-nội tiết hiếm gặp xuất phát từ các paraganglia (cận hạch). Paraganglia gồm các cụm tế bào được biệt hoá chuyên biệt có nguồn gốc từ mào thần kinh. Cụm tế bào lớn nhất là ở tuỷ thượng thận và các cụm tế bào nhỏ hơn phân tán khắp cơ thể, nó liên quan chặt chẽ với các hạch thần kinh tự động (do đó được gọi là cận hạch) và bao gồm hai nhóm giao cảm và phó giao cảm. Theo đó, u xuất phát từ cụm tế bào cận hạch giao cảm ở tuỷ thượng thận được gọi là u sắc bào thượng thận (pheochromocytomas), trong khi đó, u có nguồn gốc từ các cận hạch ngoài tuyến thượng thận được gọi là paragangliomas (u cận hạch) [1]. U cận hạch giao cảm ngoài tuỷ thượng thận thường tiết catecholamines và được tìm thấy ở gần các chuỗi hạch giao cảm cạnh sống ở ngực, bụng và chậu. Ngược lại, các u cận hạch phó giao cảm hiếm khi tiết catecholamines và nằm dọc theo các dây thần kinh thiệt hầu, phế vị và các mạch máu lớn ở vùng cổ và nền sọ [2]. U cận hạch vùng đầu cổ hầu hết có nguồn gốc từ các cận hạch phó giao cảm và được tìm thấy ở khoảng 20 vị trí giải phẫu khác nhau, thường gặp nhất ở thể cảnh (60%), tai giữa (30%), dây thần kinh phế vị (10%) và thanh quản (<100 trường hợp đã được báo cáo) [3-7]. U được đặt tên theo vị trí giải phẫu của các cận hạch (paraganglia), nơi khối u xuất phát, chẳng hạn u cận hạch thể cảnh (carotid body paraganglioma), u cận hạch tai giữa (middle ear paraganglioma, trước đây gọi là jugulotympanic

paraganglioma), u cận hạch phế vị (vagal paraganglioma) hoặc u cận hạch thanh quản (laryngeal paraganglioma) [1]. Trước đây, u cận hạch được biết đến với nhiều tên gọi khác nhau bao gồm “glomus tumors” và “chemodectomas”. Thuật ngữ “glomus bodies” đã được dùng để chỉ các cận hạch bởi vì trước đây người ta lầm tưởng rằng các tế bào chính của cận hạch có nguồn gốc từ các tế bào ngoại mạch (precytes) ở lớp áo ngoài của mạch máu, tương tự như được thấy ở cấu trúc thần kinh-cơ trơn-động mạch (neuromyoarterial structures - glomus bodies) tham gia vào chức năng điều nhiệt nằm ở lớp trung bì da [4, 5, 8]. Mặt khác, mặc dù “chemodectoma” được dùng để chỉ bản chất là các tế bào thụ thể hoá học (chemoreceptor) của các khối u cận hạch thể cảnh và động mạch chủ, thuật ngữ này không phù hợp để chỉ tất cả u cận hạch. Do đó, theo tổ chức y tế thế giới, không nên dùng các thuật ngữ này để chỉ u cận hạch nữa [1].

U cận hạch vùng đầu cổ chiếm khoảng 60-70% các u cận hạch và 0,6% các u vùng đầu cổ, với tỷ lệ phát sinh là từ 1/100000 đến 1/30000 [4]. Trước đây, u cận hạch vùng đầu cổ được chỉ định điều trị hoàn toàn bằng phẫu thuật cắt bỏ u. Tuy nhiên do khối u giàu mạch máu và nằm gần với các cấu trúc mạch máu thần kinh quan trọng nên bệnh nhân thường có các di chứng nặng nề sau phẫu thuật thậm chí là tử vong [6, 9]. Trong những năm gần đây, những phát hiện mới về cơ chế bệnh sinh và tiến triển tự nhiên của bệnh đã làm thay

đổi cách tiếp cận, điều trị và quản lý bệnh nhân bị u cận hạch. Bài báo này nhằm tóm tắt những hiểu biết hiện nay về u cận hạch vùng đầu cổ và những khuyến cáo cập nhật về chẩn đoán và điều trị bệnh lý này.

2. DI TRUYỀN HỌC

Di truyền đóng vai trò rất quan trọng trong bệnh sinh của u cận hạch. Có ít nhất 18 gen được phát hiện có liên quan đến sự phát triển của bệnh [10]. U cận hạch có nguy cơ di truyền cao nhất so với bất kỳ khối u nào, với khoảng 40% trường hợp được xác định có xảy ra đột biến dòng mầm [1, 5, 6, 10]. U cận hạch vùng đầu cổ hầu hết liên quan đến đột biến gen mã hoá 4 tiểu đơn vị của phức hợp succinate dehydrogenase (SDH) và protein phụ của nó, bao gồm gen SDHA, SDHB, SDHC, và SDHD và SDHAF2 (gọi chung là gen SDHx) [10-14]. Phức hợp SDH tham gia vào chuỗi vận chuyển electron và chu trình Krebs, chuyển succinate thành fumarat. Đột biến gen SDHx gây bất hoạt SDH dẫn đến tích tụ succinate, ức chế prolyl hydroxylase (tham gia điều hoà yếu tố cảm ứng khi thiếu oxy alpha (hypoxia-inducible factors alpha: HIF α), làm tăng hoạt động của HIF α (hình 1). HIF α tham gia cân bằng nội môi oxy và bị phân huỷ khi bão hoà oxy bình thường. Khi được hoạt hoá, HIF α kích hoạt phiên mã các gen của con đường thụ cảm khi thiếu oxy (hypoxia-inducible pathways) dẫn đến phát triển khối u và tăng sinh mạch. Đột biến gen gây hoạt hoá HIF α trong môi trường oxy bình thường được xếp vào nhóm pseudohypoxia cluster [5, 15, 16].

Bên cạnh u cận hạch, các đột biến gen SDHx còn làm xuất hiện các khối u khác bao gồm ung thư biểu mô tế bào thận, u tuyến tuyến yên, u mô đệm dạ dày ruột, tạo thành các hội chứng u cận hạch [3, 6]. Hội chứng u cận hạch 1 (PGL1) là hội chứng phổ biến nhất trong u cận hạch vùng đầu cổ, do đột biến gen SDHD trên nhiễm sắc thể 11q23.1, chủ yếu xảy ra ở tiểu thể cảnh (80–90%) và thường có nhiều khối u. Hội chứng PGL2 và PGL5, gây ra bởi đột biến gen SDHAF2 và SDHA trên nhiễm sắc thể 11q12.2 và 5p15.33, rất hiếm gặp và ít được biết [3, 17]. Hội chứng PGL3 liên quan đến đột biến gen SDHC trên nhiễm sắc thể 1q23.3, thường gặp ở vùng đầu cổ, đơn độc, hiếm khi có đa khối u. U cận hạch được gây ra bởi đột biến gen SDHD và SDHC có tỷ lệ ác tính rất thấp (<5%). Hội chứng PGL4 được gây ra bởi đột biến gen SDHB trên nhiễm sắc thể 1p36.3 và có nguy cơ ác tính rất cao (30-50%). Đột biến này thường gặp ở các u cận hạch giao cảm ở ngực, bụng và u sắc bào thượng thận, ít gặp ở vùng đầu cổ. Các hội chứng trên đều di truyền theo kiểu trội trên nhiễm sắc thể thường, với tính thâm không hoàn toàn và phụ thuộc độ tuổi, trong đó hội chứng u cận hạch 1 và 2 di truyền theo dòng bố [4, 17]. Những đặc tính riêng biệt này chỉ ra rằng một mình kiểu gen không thể giải thích hết toàn bộ bối cảnh lâm sàng của bệnh lý u cận hạch liên quan đột biến gen SDHx.

Hầu hết các khối u cận hạch phát triển rất chậm, với tốc độ phát triển trung bình 0,8-2 mm/năm nhưng theo thời gian, khoảng 15-35% trường hợp biểu hiện ác

tính. Chỉ điểm duy nhất của biểu hiện ác tính là có di căn vào các mô không phải thần kinh-nội tiết (hạch, gan, phổi, xương). Các yếu tố nguy cơ của bệnh lý ác tính trong u cận hạch vùng đầu cổ gồm bệnh nhân trẻ tuổi, kích thước khối u tăng nhanh, khối u có tiết catecholamines, vị trí khối u (u cận hạch phế vị: 10-19%, thể cảnh: 4-6%, tai giữa: 2-4%), và quan trọng nhất là có đột biến gen SDHB [6, 18].

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

U cận hạch vùng đầu cổ thường được phát hiện vào độ tuổi 40-50, gặp ở nữ nhiều hơn nam. Bệnh lý đa khối u gặp trong khoảng 25% trường hợp và thường liên quan đến đột biến gen SDHD [3, 13]. Nó có thể biểu hiện dưới dạng khối u vùng cổ bên không đau tiến triển chậm (u cận hạch thể cảnh và phế vị), ù tai theo nhịp mạch, nghe kém dẫn truyền (u cận hạch tai giữa), các triệu chứng tổn thương dây thần kinh sọ (VII, VIII, IX, X, XI, XII), phát hiện tình cờ hoặc nhờ vào xét nghiệm sàng lọc. Các khối u có tiết catecholamines (hiếm gặp <4% u cận hạch vùng đầu cổ) gây ra các triệu chứng cường catecholamine như tăng huyết áp, nhức đầu, tăng tiết mồ hôi, hồi hộp, đánh trống ngực, lo âu.

U cận hạch thể cảnh khi sờ thường thấy di động theo chiều ngang nhiều hơn chiều dọc (dấu Fontaine). Qua soi tai, u cận hạch tai giữa thường được thấy dưới dạng một tổn thương màu tím nằm phía sau màng nhĩ và nhạt màu khi dùng đèn soi khí nén (dấu Brown) [3, 6].

3.2. Xét nghiệm sinh hoá

Mặc dù u cận hạch vùng đầu cổ rất hiếm khi tiết catecholamine, nhưng xét nghiệm đánh giá sự tiết catecholamine được khuyến cáo thực hiện ở tất cả bệnh nhân nghi ngờ u cận hạch [11, 12]. Lý do là để phát hiện một u sắc bào thượng thận hoặc u cận hạch giao cảm (tiết catecholamine) kèm theo, mà nếu có thì cần phải được điều trị trước u cận hạch vùng đầu cổ. Mặt khác, nếu là u có tiết catecholamine thì sẽ phải dùng các thuốc hủy giao cảm trước phẫu thuật để phòng tránh cơn tăng huyết áp trong quá trình khởi mê và lấy bỏ khối u. Bệnh nhân có khối u tiết catecholamine không được chẩn đoán (do đó không dùng thuốc hủy giao cảm trước mổ) có nguy cơ tử vong cao do tăng huyết áp, loạn nhịp tim ác tính và suy đa tạng trong và sau mổ [18]. Các xét nghiệm nên được làm là định lượng metanephrines tự do trong huyết tương hoặc fractionated metanephrines niệu/24 giờ [11,12,19].

3.3. Hình ảnh

Cắt lớp vi tính (CT scan) và cộng hưởng từ (MRI) đóng vai trò quan trọng chẩn đoán và phân độ u cận hạch vùng đầu cổ. Cả 2 đều có độ nhạy (80-90%) và độ đặc hiệu (90%) cao [20]. Trên CT scan, u cận hạch có dạng một khối có tỷ trọng mô mềm giới hạn rõ, tương đối đồng nhất và ngấm thuốc mạnh sau tiêm. Trên MRI, nó giảm tín hiệu trên T1, tăng tín hiệu trên T2, ngấm thuốc mạnh. Do đây là khối u giàu mạch máu nên thường thấy có dòng chảy

trống (flow voids), và các vùng xuất huyết trong u tăng tín hiệu. Các dòng chảy trống giảm tín hiệu và các vùng xuất huyết tăng tín hiệu nằm xen kẽ với nhau tạo thành dấu hiệu muối-tiêu (Salt and pepper sign) đặc trưng thường thấy ở các u cận hạch kích thước lớn hơn 1 cm [21]. Dựa vào vị trí của khối u, mối liên quan với các mạch máu lân cận và đặc điểm xâm lấn các cấu trúc xung quanh sẽ giúp phân biệt các u cận hạch với nhau.

U cận hạch thể cảnh thường làm doãng rộng khoảng cách giữa động mạch cảnh trong và cảnh ngoài (lyre sign), đẩy động mạch cảnh trong phía sau ngoài [7,21].

U cận hạch phế vị đẩy cả động mạch cảnh trong và ngoài ra trước vào trong, thường bào mòn và làm rộng lỗ tĩnh mạch cảnh trong [2,7,21].

U cận hạch tĩnh mạch cảnh trong (jugular paraganglioma) thường bào mòn xương nham nhỡ, không đều, cho hình ảnh xương thái dương bị nhậy cắn (moth-eaten appearance) và phá hủy chuỗi xương con, những dấu hiệu này hiếm khi gặp ở u cận hạch nhĩ (tympanic paraganglioma) [21].

Chụp mạch (CTA, MRA, DSA) cho phép xác định mạch máu nuôi, hướng dẫn gây tắc mạch trước mổ và đánh giá khả năng lấy bỏ khối u dựa vào mối liên quan của khối u với các cấu trúc thần kinh mạch máu lân cận. Ngoài ra, nó rất hữu ích để khảo sát tính toàn vẹn của tuần hoàn nội sọ nếu bắt buộc phải hy sinh động mạch cảnh trong trong mổ [18, 21].

Chẩn đoán hình ảnh chức năng được sử dụng để đánh giá tình trạng đa khối u, di căn, phân giai đoạn lại sau điều trị và cho những bệnh nhân có chỉ định liệu pháp phóng xạ trúng đích (theranostics) [4, 5, 14, 22, 23].

⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT.

⁶⁸Ga-DOTATATE gồm có một đồng vị phóng xạ gallium (Ga) 68 liên kết, thông qua một chất gắn (chelator) DOTA (tetraxetan; tên quốc tế: 1,4,7,10-tetraazacyclododecane-tetraacetic acid), với một peptide chuỗi ngắn Tyr3-octreotate (TATE) - là một chất tương tự (analog) somatostatin. ⁶⁸Ga-DOTATATE có ái tính rất mạnh với thụ thể somatostatin 2 (SSTR2) - là một thụ thể biểu hiện quá mức trên bề mặt tế bào u cận hạch (hình 1). Do đó chất đánh dấu phóng xạ sẽ được hấp thu mạnh vào trong tế bào u, và được phát hiện qua kỹ thuật ghi hình y học hạt nhân. Đây là phương pháp có độ nhạy cao nhất giúp phát hiện u cận hạch, bệnh lý đa khối u và di căn ở vùng đầu cổ (nhất là khi có liên quan đột biến gen SDHD và SDHB) [22-26]. Nó có thể giúp phát hiện tới 96% các tổn thương kể cả những tổn thương nhỏ hơn 1cm, ảnh hưởng đến quyết định điều trị [23, 26].

¹⁸F-FDG PET/CT: ¹⁸F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) là một chất tương tự glucose có gắn đồng vị phóng xạ Fluorine-18, được vận chuyển vào trong tế bào thông qua các chất vận chuyển glucose trên màng tế bào và được phosphoryl hóa bởi hexokinase thành ¹⁸F-FDG-6P. U cận

hạch có đột biến gen SDHx gia tăng hoạt động đường phân do sự hoạt hoá của yếu tố cảm ứng khi thiếu oxy alpha, yếu tố này chuyển quá trình chuyển hoá của tế bào từ phosphoryl hóa oxy hóa sang đường phân hiếu khí. Do hiệu quả năng lượng của quá trình đường phân hiếu khí thấp hơn nên nhu cầu glucose tăng trong các tế bào khối u, qua đó làm tăng sự hấp thu chất đánh dấu phóng xạ (hình 1). Phương pháp này có độ nhạy rất cao (80%-100%) trong phát hiện u cận hạch vùng đầu cổ có đột biến gen SDHx [23].

¹⁸F-FDOPA PET/CT: ¹⁸F-fluorodihydroxy-phenylalanine (¹⁸F-FDOPA) là một chất tương tự L-DOPA có gắn đồng vị phóng xạ Fluorine-18, được hấp thu thông qua các chất vận chuyển axit amin loại L (LATs), chủ yếu LAT1 và được chuyển thành ¹⁸F-fluorodopamine bởi L-aromatic amino acid decarboxylase nằm bên trong các tế bào tiết catecholamine (hình 1). U cận hạch tăng biểu hiện LAT1, nên tăng hấp thu ¹⁸F-FDOPA. Phương pháp này có độ nhạy cao trong phát hiện u cận hạch không có đột biến gen SDHx (>90%) nhưng độ nhạy thấp đối với u cận hạch có đột biến gen SDHx (giả thiết là do sự biệt hoá ngược của tế bào u dẫn đến làm giảm biểu hiện các chất vận chuyển màng tế bào, giảm hấp thu ¹⁸F-FDOPA) [22,23].

¹²³I-MIBG SPECT/CT: Metaiodobenzylguanidine (MIBG) là một chất tương tự noradrenaline được hấp thu vào trong tế bào thông qua chất vận chuyển noradrenaline sau đó tích tụ trong các hạt

chế tiết của các tế bào tiết catecholamine. MIBG được gắn nhãn phóng xạ với ¹²³I để chẩn đoán u cận hạch và gắn với ¹³¹I để sử dụng trong liệu pháp phóng xạ trúng đích (theranostics). Phương pháp này có độ nhạy cao trong phát hiện u sắc bào thượng thận nhưng độ nhạy rất thấp đối u cận hạch vùng đầu cổ, do đó, đối với những khối u này, ¹²³I-MIBG chủ yếu được chỉ định khi liệu pháp ¹³¹I-MIBG được xem xét [22].

Những khuyến cáo hiện nay về chỉ định của các phương pháp chẩn đoán hình ảnh đối với u cận hạch vùng đầu cổ:

Hội nền sọ Anh và nhóm nghiên cứu về tăng huyết áp nội tiết của hội tăng huyết áp Châu Âu khuyến cáo chụp MRI đầu cổ để đánh giá vị trí khối u nguyên phát và làm thêm CT scan nền sọ trong trường hợp u có liên quan đến nền sọ [12,27]. Ngoài ra, cần chụp MRI toàn thân hoặc ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT ở tất cả bệnh nhân u cận hạch được chẩn đoán lần đầu để loại trừ bệnh lý đa khối u hoặc di căn [12, 20, 27]. ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT là phương pháp được khuyến cáo đầu tay đối với u cận hạch vùng đầu cổ nhưng ¹⁸F-FDG PET/CT và ¹⁸F-FDOPA PET/CT lần lượt là những giải pháp thay thế có thể được chỉ định ở bệnh nhân được xác định là có đột biến và không có đột biến gen SDHx. ⁶⁸Ga DOTATATE PET/CT và ¹²³I-MIBG được khuyến cáo đầu tay khi cần xác định ứng cử viên cho liệu pháp phóng xạ trúng đích [22,23].

3.4. Xét nghiệm gen

Tất cả bệnh nhân u cận hạch vùng đầu

cổ nên được xét nghiệm sàng lọc đột biến gen SDHD, SDHB và SDHC. Để đạt được chi phí-hiệu quả (cost-effectiveness), phương pháp tiếp cận từng bước được khuyến nghị. Các chỉ điểm lâm sàng giúp định hướng gen nào nên được xét nghiệm trước. Chỉ khi nào gen thứ nhất âm tính thì mới xét nghiệm gen tiếp theo. Ngoài ra, sàng lọc di truyền nhắm mục tiêu có thể thích hợp ở những bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng điển hình [2,11,12,17].

Việc phát hiện các đột biến dòng mầm ở bệnh nhân u cận hạch là rất quan trọng bởi vì nguy cơ bị nhiều u cận hạch, di căn hoặc kèm theo với các bệnh lý khác như ung thư thận, u mô đệm dạ dày ruột, ung thư biểu mô tuyến giáp dạng tuỷ, u nguyên bào mạch máu của mắt, não hoặc tuỷ sẽ phụ thuộc vào dạng đột biến gen. Do đó, biết được tình trạng đột biến của bệnh nhân để thực hiện kế hoạch tầm soát, điều trị và theo dõi, không chỉ cho bệnh nhân mà còn cho những người thân của họ [6, 11, 28].

3.5. Giải phẫu bệnh

Về mặt đại thể, u cận hạch vùng đầu cổ thường có dạng hình trứng, màu nâu đỏ, mật độ chắc, ranh giới rõ, có thể có xuất huyết trong u hoặc nang hoá. Về mặt vi thể, có 2 loại tế bào là tế bào chính và tế bào nâng đỡ. Các tế bào chính có hình tròn hoặc bầu dục, lượng bào tương vừa phải và nhân có hình dạng muối-tiêu (salt-and-pepper nuclei), nó dương tính với các dấu ấn của tế bào thần kinh-nội tiết (chromogranine A, synaptophysin, and NSE, CD56). Tế bào chính xếp thành ổ

(mô hình Zellballen), bao quanh ở ngoại vi của các ổ này là các tế bào nâng đỡ dương tính với dấu ấn S100. Xen kẽ giữa các ổ là hệ thống lưới giàu vi mạch, giống như mô hình của các phế nang ở phổi (hình 2) [3,6,14].

Các tế bào cận hạch bình thường có phản ứng nhuộm dương tính với SDHB. Khi có đột biến gen SDHx, phức hợp SDH sẽ trở nên kém bền vững, tiểu đơn SDHB bị giáng hoá, sự nhuộm màu của SDHB sẽ giảm đi hoặc hoàn toàn không có. Do đó, nhuộm hoá mô miễn dịch SDHB giúp phân biệt u cận hạch có hoặc không có đột biến gen SDHx. Độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp này trong phát hiện sự hiện diện của đột biến gen SDHx là 100% và 84% [28].

4. ĐIỀU TRỊ

Quyết định điều trị u cận hạch nên dựa trên ý kiến của hội đồng đa chuyên khoa (Multi-Disciplinary Team) và cần phải xem xét hết các khía cạnh về kích thước, tình trạng bài tiết, tốc độ phát triển của khối u, sự hiện diện của đột biến gen, bệnh lý đa khối u, ác tính, cũng như thể trạng, triệu chứng và bệnh kèm của bệnh nhân. Chiến lược điều trị u cận hạch không di căn bao gồm phẫu thuật lấy bỏ toàn bộ khối u, xạ trị để ngăn chặn sự phát triển của khối u và điều trị bảo tồn (theo dõi tích cực) nhằm tránh các nguy cơ của phẫu thuật và xạ trị, đánh giá diễn tiến của khối u và có chỉ định can thiệp khi cần thiết [12]. Khi lập kế hoạch điều trị, một số tác giả chia u cận hạch vùng đầu cổ thành 2 nhóm là u cận

hạch thể cảnh và không phải thể cảnh. Điều trị bằng phẫu thuật thường được chỉ định cho u cận hạch thể cảnh, trong khi đó, điều trị không phẫu thuật được ưu tiên cho bệnh nhân có u cận hạch không phải thể cảnh do nguy cơ tai biến và di chứng cao hơn khi phẫu thuật nhóm bệnh nhân này [6, 29].

Điều trị bảo tồn là một lựa chọn hợp lý cho những bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh kèm, không có đột biến hoặc đột biến gen SDHx nguy cơ thấp, u có kích thước nhỏ, không gây triệu chứng và không bài tiết catecholamine [5, 6, 12, 13]. Bệnh nhân cần được theo dõi tích cực, ít nhất là bằng thăm khám lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh [12]. Thăm khám kỹ các dây thần kinh sọ, đặc biệt là VII-XII. Chụp MRI đầu cổ mỗi 6 tháng, sau đó là hàng năm. Khoảng cách này có thể kéo dài hay rút ngắn phụ thuộc vào yếu tố nguy cơ cụ thể của từng bệnh nhân và tốc độ phát triển của khối u trong thời gian theo dõi. Ngoài MRI đầu cổ, những bệnh nhân mà bị đột biến gen có nguy cơ cao bị bệnh lý ác tính (SDHB) hoặc có nhiều khối u (SDHD) nên được xét nghiệm sinh hoá hàng năm và chụp MRI ngực-bụng-chậu mỗi 4 tháng [12]. Cần xem xét chuyển sang điều trị tích cực nếu khối u tiến triển nhanh hoặc xuất hiện triệu chứng của chèn ép (liệt dây thần kinh sọ não).

Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt để thường được chỉ định ở bệnh nhân trẻ khỏe, khối u lớn, tiết catecholamine, phát triển nhanh, nguy cơ ác tính cao, gây triệu chứng. Trường hợp có nhiều u cận hạch vùng đầu cổ cùng lúc thì những khối u có

bài tiết (làm giảm triệu chứng), gây tổn thương dây thần kinh sọ (hạn chế nguy cơ tổn thương thêm) và u có kích thước nhỏ hơn (ít nguy cơ tai biến hơn) nên được ưu tiên phẫu thuật trước [30-32]. Gây tắc động mạch chính nuôi khối u trong vòng 48h trước mổ có thể giúp làm giảm kích thước khối u, giảm mất máu và các biến chứng trong mổ, thuận lợi để cắt bỏ khối u, rút ngắn thời gian phẫu thuật [18, 33]. Tuy nhiên, tắc mạch là một biện pháp xâm lấn và có nguy cơ tai biến nghiêm trọng do đó cần cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ khi chỉ định. Hiện nay chưa có khuyến cáo nào về chỉ định của tắc mạch. Một số tác giả dựa vào kích thước khối u để chỉ định (> 3cm). Một số khác cho rằng nên tắc mạch trước mổ đối với u thuộc nhóm C và D theo phân loại của Fish (bảng 1) và u thuộc nhóm III theo phân loại Shamblin (bảng 2). Trong khi đó, một số ý kiến đề xuất tắc mạch trước mổ đối với tất cả các khối u, trừ u cận hạch thuộc nhóm A và B theo phân loại của Fisch [18].

Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chính của u cận hạch thể cảnh [6, 29, 34, 35]. Tỷ lệ kiểm soát khối u lâu dài của phẫu thuật là trên 95% [36,37]. Phân loại Shamblin từ lâu đã được sử dụng để dự đoán nguy cơ bị tai biến và tử vong khi phẫu thuật u cận hạch thể cảnh [38]. Một phân tích tổng hợp gần đây ủng hộ phân loại này và cho biết rằng biến chứng ở dây thần kinh sọ chỉ xảy ra khoảng 2,8% khi phẫu thuật u cận hạch thể cảnh nhóm I, 18,0% ở nhóm II và có tới 32% ở nhóm III [36]. Nó cũng giúp dự đoán nguy cơ của

đột quy trong vòng 30 ngày sau phẫu thuật, trong đó 1,9% đối với u cận hạch thể cảnh nhóm I, 2,7% ở nhóm II và 4,0% ở nhóm III [37]. Bởi vì chẩn đoán chắc chắn của u cận hạch thể cảnh ác tính là có di căn, trong đó chủ yếu là di căn hạch vùng [39], do đó nhiều tác giả đề xuất nạo vét hạch chọn lọc nhóm IIA, IIB, và III cùng bên khi phẫu thuật cắt bỏ u cận hạch thể cảnh để loại trừ hoặc xác định có di căn mà có thể không phát hiện được trên chẩn đoán hình ảnh trước mổ [18]. Nạo vét hạch cho phép bệnh lý di căn tiềm ẩn không những được phát hiện mà còn được xử trí phù hợp và kịp thời, đồng thời giúp tránh tình trạng phải mổ lại trên cổ của bệnh nhân đã có nhiều xơ sẹo do phẫu thuật trước đó [39].

Lấy bỏ toàn bộ khối u vẫn là lựa chọn đầu tiên cho u cận hạch gây triệu chứng, thuộc nhóm A và B theo phân loại của Fisch [40].

Lựa chọn tối ưu trong điều trị u cận hạch tai giữa và phế vị tiến triển vẫn còn nhiều tranh cãi. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u thường đi kèm với tổn thương thần kinh và mạch máu quan trọng do mối liên quan mật thiết giữa chúng với khối u [12, 41-44]. Nhiều tác giả đề xuất cắt bán phần khối u để giảm nguy cơ biến chứng [12]. Song, với cách tiếp cận này, một nghiên cứu cho thấy tổn thương dây thần kinh sọ vẫn xảy ra ở 20/36 bệnh nhân sau phẫu thuật u cận hạch thuộc nhóm C và D theo phân loại của Fisch [45]. Mặt khác rất khó để bảo tồn dây thần kinh X khi cắt bỏ khối u cận hạch phế vị, kể cả khi cắt bán phần khối u [12].

Mặc dù xạ trị có thể không làm giảm bớt các triệu chứng gây ra do khối u chèn ép vào các cấu trúc thần kinh mạch máu, nhưng phương pháp này ít gây ra biến chứng và có thể là giải pháp thay thế đối với những khối u tiến triển, không tiết catecholamine [42,46]. Xạ trị thường được chỉ định ở bệnh nhân lớn tuổi, nhiều bệnh nền, khối u tiến triển ở vị trí khó lấy bỏ và có nguy cơ cao gây tổn thương thần kinh-mạch máu quan trọng, sau phẫu thuật cắt bỏ một phần khối u, tái phát và ở bệnh nhân bị liệt dây X bên đối diện với khối u [12]. Xạ trị giúp ngăn chặn sự phát triển của khối u nhưng không làm giảm đáng kể kích thước của nó. Do đó, xạ trị không phải là phương pháp điều trị triệt để và không nên chỉ định cho những khối u tiết catecholamine, kích thước lớn gây chèn ép. Tỷ lệ kiểm soát khối u vào khoảng 90% hoặc cao hơn [18, 42, 46-48]. Các di chứng sớm và muộn của xạ trị bao gồm ban đỏ da, viêm niêm mạc, khô miệng, nghe kém, ung thư do tia xạ, đột quy, viêm tuỷ xương nền sọ và hoại tử, và hoại tử não cũng đã được báo cáo, tuy nhiên các biến chứng này ít xảy ra với kỹ thuật xạ trị theo hình dạng khối (conformal radiation therapy) [5].

Điều trị u cận hạch vùng đầu cổ có di căn

Phương pháp điều trị bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hoá trị và liệu pháp phóng xạ trúng đích (^{131}I -MIBG or ^{90}Y -DOTATATE and ^{177}Lu -DOTATATE); cần thiết phải tham khảo ý kiến của các chuyên gia ung bướu, nội tiết và y học hạt nhân [4-6]. Tỷ lệ

sống sau 5 năm là 59,5% (76,8% đối với di căn vùng và 11,8% đối với di căn xa) [49]. Thời gian sống thêm toàn bộ (overall survival) và thời gian sống thêm cho đến khi chết vì bệnh lý này (disease specific survival) lần lượt là 25 và 34 năm [50]. Với u di căn khu trú tại vùng cổ, phẫu thuật rời xạ trị sẽ cho kết quả tốt, nhất là ở những bệnh nhân trẻ tuổi [51]. Điều trị u di căn xa khó khăn hơn. Phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát được chỉ định khi có triệu chứng của tăng tiết catecholamine hoặc do khối u chèn ép. Xạ trị có thể được xem xét ở bệnh nhân chống chỉ định phẫu thuật. Hoá trị là liệu pháp được chỉ định nhiều nhất hiện nay cho u di căn xa với kết quả trung bình. Cyclophosphamide, vincristine, và dacarbazine là những dược chất thường được sử dụng [6, 52, 53]. Gần đây, liệu pháp phóng xạ trúng đích được chứng minh là một lựa chọn đầy triển vọng cho những trường hợp di căn hoặc không thể phẫu thuật lấy bỏ khối u được [54-59]. Hiện tại, ¹³¹I-MIBG (Azdera) là phương pháp điều trị được nghiên cứu nhiều nhất và đã được FDA chấp thuận trong điều trị u cận hạch có di căn. Một thử nghiệm tiền cứu gần đây cho thấy 59/64 (92%) bệnh nhân bị u cận hạch có di căn có đáp ứng một phần hoặc bệnh ổn định trong vòng 12 tháng [57]. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (Luthera) là một giải pháp khác cũng cho thấy có kết quả khả quan trong điều trị u cận hạch có di căn với một nghiên cứu gần đây cho thấy đáp ứng của khối u hoặc bệnh ổn định ở 86% bệnh nhân bị u cận hạch tiết catecholamine có di căn [60].

Theo dõi sau điều trị

Bệnh nhân có tăng metanephrines trước phẫu nên được xét nghiệm lại 2-6 tuần sau mổ để xác định đã lấy bỏ hoàn toàn khối u hay chưa. Nồng độ catecholamine tăng dai dẳng sau mổ thường báo hiệu hoặc là lấy chưa hết khối u hoặc có một khối u tiềm ẩn khác kèm theo [61].

Bệnh nhân được điều trị bằng phẫu thuật cắt bán phần khối u cần được chụp MRI đầu cổ “nền” (baseline MRI) khoảng 8-12 tuần sau mổ để đánh giá sự tồn đọng của khối u và làm cơ sở để theo dõi sự phát triển của nó. Bệnh nhân không có đột biến gen, chỉ có một u đơn độc đã được cắt bỏ hoàn toàn thì nên được theo dõi bằng MRI đầu cổ hàng năm trong 3 năm đầu tiên, mỗi 2 năm trong 6 năm tiếp, mỗi 3 năm sau đó [12].

Bệnh nhân có nguy cơ cao bị tái phát, nhiều khối u, di căn (đột biến gen SDHB, SDHD) nên được xét nghiệm sinh hoá hàng năm và chụp MRI toàn thân không thuốc mỗi 6 tháng [61,62].

5. KẾT LUẬN

U cận hạch vùng đầu cổ là những khối u thần kinh-nội tiết hiếm gặp, thường tiến triển chậm, xuất phát từ các tế bào cận hạch phó giao cảm không tiết catecholamine. Nó có nguy cơ di truyền cao nhất so với bất kỳ khối u nào, với khoảng 40% trường hợp được xác định có xảy ra đột biến dòng mầm trong họ gen succinate dehydrogenase. Do đó, xét nghiệm gen được khuyến cáo ở tất cả bệnh nhân. Phương pháp tiếp cận đa

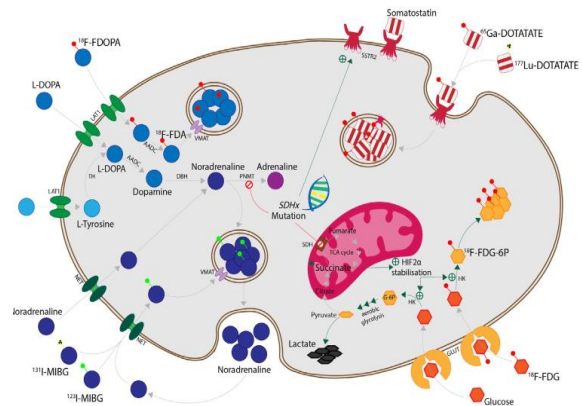
chuyên ngành cá nhân hoá (individualized interdisciplinary approach) được khuyến cáo khi điều trị bệnh nhân bị u cận hạch. Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt để được chỉ định cho những khối u bài tiết, kích thước lớn, tiến triển nhanh và gây triệu chứng. Xạ trị và theo dõi tích cực là những lựa chọn thay thế phù hợp trong nhiều trường hợp giúp hạn chế những biến chứng do phẫu thuật. Điều trị u cận hạch có di căn tập trung vào kiểm soát khối u tại chỗ, điều trị triệu chứng và chăm sóc giảm nhẹ. Trong tương lai cần có thêm các nghiên cứu giúp làm sáng tỏ hơn nữa cơ sở phân tử của u cận hạch, hiệu quả và vai trò của liệu pháp phóng xạ trúng đích trong điều trị các khối u không thể cắt bỏ được hoặc có di căn.

Bảng 1. Phân loại Fisch cho u cận cảnh tai giữa

Phân loại	Đặc điểm khối u
A	Khối u giới hạn ở trung nhĩ, chưa lan đến hạ nhĩ
B	Khối u giới hạn ở hạ nhĩ, trung nhĩ và xương chũm, chưa bào mòn hành cảnh
C1	Khối u phá huỷ lỗ tĩnh mạch cảnh trong và hành cảnh nhưng liên quan rất hạn chế với phần đứng của ống động mạch cảnh
C2	Khối u lan đến phần đứng của ống động mạch cảnh
C3	Khối u lan tới phần ngang của ống động mạch cảnh
C4	Khối u lan tới lỗ rách
D	Chỉ mô tả sự xâm lấn của khối u vào nội sọ, được xem là một phần bổ sung thêm của phân loại C. De: ngoài màng cứng, Di: dưới màng cứng
De1	Khối u gây dịch chuyển màng cứng ≤ 2 cm
De2	Khối u gây dịch chuyển màng cứng hơn 2 cm
Di1	Khối u xâm lấn dưới màng cứng ≤ 2 cm
Di2	Khối u xâm lấn dưới màng cứng hơn 2cm
Di3	Khối u xâm lấn dưới màng cứng không phẫu thuật được

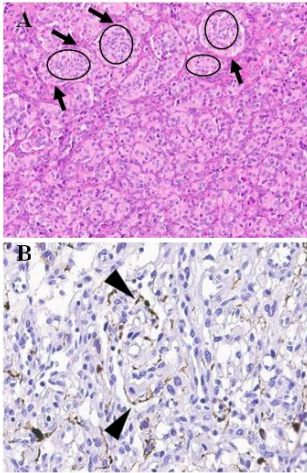
Bảng 2. Phân loại Schamblin cho u cận cảnh thể cảnh

Phân loại	Đặc điểm khối u
I	Khối u khu trú, dễ dàng cắt bỏ
II	Khối u dính hoặc bao quanh một phần các động mạch cảnh
III	Khối u bao quanh hoàn toàn các động mạch cảnh



Hình 1. Mô hình mô tả các cơ chế hấp thu trong tế bào u cận hạch

AADC, L-aromatic amino acid decarboxylase; DBH, dobutamine hydroxylase; DOPA, dihydroxyphenylalanine; DOTATATE, DOTA-Tyr3-octreotate; FDA, fluorodopamine; FDG, fluorodeoxyglucose; G-6P, glucose 6-phosphate; GLUT, glucose transporter, HIF2 α , hypoxia-inducible factor 2-alpha; HK, hexokinase; LAT1, L-type amino acid transporter; MIBG, meta-iodobenzylguanidine; NET, noradrenaline (norepinephrine) transporter; PNMT, phenylethanolamine N-methyltransferase; SDH, succinate dehydrogenase; SDHx, gen mã hoá cho 4 tiểu đơn vị SDH và protein phụ của nó SDHAF2; SSTR-2, somatostatin receptor 2; TCA, tricarboxylic acid



Hình 2. Giải phẫu bệnh u cận hạch.

Tế bào chính xếp thành từng ổ (đầu tròn), bao quanh là tế bào nâng đỡ dương tính với S100 (đầu mũi tên). Xen kẽ giữa các ổ là hệ thống lưới giàu vi mạch (mũi tên). Nhân tế bào chính có hình dạng muối-tiên (salt-and-pepper nuclei, hình C).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. El-Naggar AK, C.J., Grandis JR, Takata T, Slootweg PJ, editors, WHO classification of tumours of the head and neck. 4th ed. 2017, Lyon: IARC Press.
2. Carty, S.E. and W.F. Young, Paragangliomas: Epidemiology, clinical presentation, diagnosis, and histology, in Uptodate, P.Y. Wen, et al., Editors. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/paragangliomas-epidemiology-clinical-presentation-diagnosis-and-histology>.
3. Williams, M.D., Paragangliomas of the Head and Neck: An Overview from Diagnosis to Genetics. Head Neck Pathol, 2017. 11(3): p. 278-287.
4. Cass, N.D., et al., The Changing Paradigm of Head and Neck Paragangliomas: What Every Otolaryngologist Needs to Know. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2020. 129(11): p. 1135-1143.
5. Lin, E.P., et al., Head and Neck Paragangliomas: An Update on the Molecular Classification, State-of-the-Art Imaging, and Management Recommendations. Radiol Imaging Cancer, 2022. 4(3): p. e210088.
6. Cleere, E.F., et al., Contemporary management of paragangliomas of the head and neck. Laryngoscope Investig Otolaryngol, 2022. 7(1): p. 93-107.
7. Rao, A.B., K.K. Koeller, and C.F. Adair, From the archives of the AFIP. Paragangliomas of the head and neck: radiologic-pathologic correlation. Armed Forces Institute of Pathology. Radiographics, 1999. 19(6): p. 1605-32.
8. Gulya, A.J., The glomus tumor and its biology. Laryngoscope, 1993. 103(11 Pt 2 Suppl 60): p. 7-15.
9. Harrison, L. and R. Corbridge, Active surveillance management of head and neck paragangliomas: case series and review of the literature. J Laryngol Otol, 2017. 131(7): p. 580-584.
10. Papathomas, T.G., et al., SDHB/SDHA immunohistochemistry in pheochromocytomas and paragangliomas: a multicenter interobserver variation analysis using virtual microscopy: a Multinational

- Study of the European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENS@T). *Mod Pathol*, 2015. 28(6): p. 807-21.
11. Lenders, J.W., et al., Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014. 99(6): p. 1915-42.
 12. Lloyd, S., et al., British Skull Base Society Clinical Consensus Document on Management of Head and Neck Paragangliomas. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2020. 163(3): p. 400-409.
 13. Smith, J.D., et al., Head and neck paragangliomas: A two-decade institutional experience and algorithm for management. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2017. 2(6): p. 380-389.
 14. Neumann, H.P.H., W.F. Young, Jr., and C. Eng, Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*, 2019. 381(6): p. 552-565.
 15. Taieb, D. and K. Pacak, New Insights into the Nuclear Imaging Phenotypes of Cluster 1 Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Trends Endocrinol Metab*, 2017. 28(11): p. 807-817.
 16. Galan, S.R. and P.H. Kann, Genetics and molecular pathogenesis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013. 78(2): p. 165-75.
 17. Boedeker, C.C., et al., Genetics of hereditary head and neck paragangliomas. *Head Neck*, 2014. 36(6): p. 907-16.
 18. Carty, S.E., W.F. Young, and K. Oh, Paragangliomas: Treatment of locoregional disease, in *Uptodate*, P.Y. wen, et al., Editors. 2018. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/paragangliomas-treatment-of-locoregional-disease>.
 19. Lenders, J.W., et al., Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*, 2002. 287(11): p. 1427-34.
 20. Taieb, D., et al., Current approaches and recent developments in the management of head and neck paragangliomas. *Endocr Rev*, 2014. 35(5): p. 795-819.
 21. Thelen, J. and A.A. Bhatt, Multimodality imaging of paragangliomas of the head and neck. *Insights Imaging*, 2019. 10(1): p. 29.
 22. Taieb, D., et al., European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019. 46(10): p. 2112-2137.
 23. Ryder, S.J., et al., PET detectives: Molecular imaging for phaeochromocytomas and paragangliomas in the genomics era. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2021. 95(1): p. 13-28.
 24. Janssen, I., et al., 68Ga-DOTATATE

- PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI. *J Nucl Med*, 2016. 57(2): p. 186-91.
25. Janssen, I., et al., Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(17): p. 3888-95.
26. Chang, C.A., et al., (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging*, 2016. 16(1): p. 22.
27. Lenders, J.W.M., et al., Genetics, diagnosis, management and future directions of research of phaeochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *J Hypertens*, 2020. 38(8): p. 1443-1456.
28. van Nederveen, F.H., et al., An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and phaeochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol*, 2009. 10(8): p. 764-71.
29. Valero, C., I. Ganly, and J.P. Shah, Head and neck paragangliomas: 30-year experience. *Head Neck*, 2020. 42(9): p. 2486-2495.
30. Szymanska, A., et al., Diagnosis and management of multiple paragangliomas of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2015. 272(8): p. 1991-9.
31. Myssiorek, D., et al., Screening for familial paragangliomas. *Oral Oncol*, 2008. 44(6): p. 532-7.
32. Capatina, C., et al., The management of head-and-neck paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*, 2013. 20(5): p. R291-305.
33. Jackson, R.S., et al., The Effects of Preoperative Embolization on Carotid Body Paraganglioma Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2015. 153(6): p. 943-50.
34. Rijken, J.A., et al., Evolving management strategies in head and neck paragangliomas: A single-centre experience with 147 patients over a 60-year period. *Clin Otolaryngol*, 2019. 44(5): p. 836-841.
35. Lozano, F.S., et al., Simple and complex carotid paragangliomas. Three decades of experience and literature review. *Head Neck*, 2020. 42(12): p. 3538-3550.
36. Jansen, T.T.G., et al., A meta-analysis on the surgical management of paraganglioma of the carotid body per Shamblin class. *Clin Otolaryngol*, 2018. 43(4): p. 1104-1116.
37. Robertson, V., et al., 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): p. 477-486.
38. Shamblin, W.R., et al., Carotid body tumor (chemodectoma). Clinicopathologic analysis of ninety cases. *Am J Surg*, 1971. 122(6): p. 732-9.
39. Morton, R.P., et al., A role for ipsilateral, selective neck dissection in carotid body tumours. *J Laryngol Otol*, 2009. 123(8): p. 934-6.
40. Patnaik, U., et al., Long term surgical and hearing outcomes in the management of tympanomastoid paragangliomas. *Am J Otolaryngol*, 2015. 36(3): p. 382-9.
41. Makiese, O., et al., Jugular foramen paragangliomas: management, outcome and avoidance of complications in a series of 75 cases. *Neurosurg Rev*, 2012. 35(2): p. 185-94; discussion 194.
42. Suarez, C., et al., Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck*, 2013. 35(8): p. 1195-204.
43. Huy, P.T., et al., Evolving concepts in the management of jugular paraganglioma: a comparison of radiotherapy and surgery in 88 cases. *Skull Base*, 2009. 19(1): p. 83-91.
44. Fayad, J.N., B. Keles, and D.E. Brackmann, Jugular foramen tumors: clinical characteristics and treatment outcomes. *Otol Neurotol*, 2010. 31(2): p. 299-305.
45. Jansen, T.T.G., et al., Surgery, radiotherapy or a combined modality for jugulotympanic paraganglioma of Fisch class C and D. *Clin Otolaryngol*, 2018. 43(6): p. 1566-1572.
46. Hinerman, R.W., et al., Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: a 35-year experience. *Head Neck*, 2008. 30(11): p. 1431-8.
47. Ivan, M.E., et al., A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors. *J Neurosurg*, 2011. 114(5): p. 1299-305.
48. Gilbo, P., et al., Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: a 45-year experience. *Cancer*, 2014. 120(23): p. 3738-43.
49. Lee, J.H., et al., National Cancer Data Base report on malignant paragangliomas of the head and neck. *Cancer*, 2002. 94(3): p. 730-7.
50. Hamidi, O., et al., Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma: 272 Patients Over 55 Years. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102(9): p. 3296-3305.
51. Javidiparsijani, S., et al., Is Regional Lymph Node Metastasis of Head and Neck Paraganglioma a Sign of Aggressive Clinical Behavior: A Clinical/Pathologic Review. *Ear Nose Throat J*, 2021. 100(6): p. 447-453.

52. Huang, H., et al., Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*, 2008. 113(8): p. 2020-8.
53. Moskovic, D.J., et al., Malignant head and neck paragangliomas: is there an optimal treatment strategy? *Head Neck Oncol*, 2010. 2: p. 23.
54. Fanciulli, G., et al., Emerging Therapies in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Immune Checkpoint Inhibitors in the Starting Blocks. *J Clin Med*, 2020. 10(1).
55. Jungels, C. and I. Karfis, ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine and peptide receptor radionuclide therapy in pheochromocytoma and paraganglioma. *Curr Opin Oncol*, 2021. 33(1): p. 33-39.
56. Jaiswal, S.K., et al., ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy in metastatic/inoperable pheochromocytoma-paraganglioma. *Endocr Connect*, 2020. 9(9): p. 864-873.
57. Pryma, D.A., et al., Efficacy and Safety of High-Specific-Activity (¹³¹I)-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Nucl Med*, 2019. 60(5): p. 623-630.
58. Satapathy, S., B.R. Mittal, and A. Bhansali, 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019. 91(6): p. 718-727.
59. Zandee, W.T., et al., Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol*, 2019. 181(1): p. 45-53.
60. Kong, G., et al., Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017. 102(9): p. 3278-3287.
61. Plouin, P.F., et al., European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*, 2016. 174(5): p. G1-G10.
62. Daniel, E., et al., Rapid-sequence MRI for long-term surveillance for paraganglioma and pheochromocytoma in patients with succinate dehydrogenase mutations. *Eur J Endocrinol*, 2016. 175(6): p. 561-570.