

ЈУВЕНИЛНИ АНГИОФИБРОМ НАЗОФАРИНКСА – ИСКУСТВА У КЛИНИЧКОЈ ДИЈАГНОСТИЦИ И ЛЕЧЕЊУ

Радмила СЛАДОЈЕ¹, Гојко СТОЈИЧИЋ¹, Љиљана ЈАНОШЕВИЋ¹, Слободанка ЈАНОШЕВИЋ², Владимир НЕШИЋ¹, Снежана БАБАЦ¹

1. Институт за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије, Београд; 2. Институт за социјалну медицину, статистику и истраживања у здравству, Медицинског факултета Универзитета, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Јувенилни ангиофибром назофаринкса је редак тумор епифаринкса, који због тенденције експанзивног раста захтева посебан дијагностички и терапијски поступак у односу на остале бенигне туморе епифаринкса. Циљ наше ретроспективне студије је да прикажемо клиничку казуистику овог тумора ради процене могућности савремене дијагностике и лечења. Студија обухвата тринаест болесника, мушког пола у старосној доби од 13 до 24 године који су хоспитализовани, дијагностички испитивани и оперисани у Институту за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију Клиничког центра Србије у периоду од 1990. до јуна 2001. године. Анализовани су параметри: пол, добне групе, преоперациони симптоми и знаци болести, дијагностички методи, емболизација, локално ширење тумора, број и време рецидивисања тумора, хируршки приступ.

Кључне речи: јувенилни ангиофибром назофаринкса, дијагностика, лечење. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Јувенилни ангиофибром назофаринкса је локално-агресивни, бенигни тумор епифаринкса, с тенденцијом експанзивног раста, рецидивисања и крвављења.

Тумор се клинички испољава у препубертетском и адолесцентном добу, код особа мушког пола. Чини 0,05 посто свих тумора главе и врата.

Етиологија тумора је непозната. Поремећај у развоју базе лобање и фарингобазиларне фасције, као и поремећај у хормонском систему два су могућа етиолошка фактора у настанку овог обољења [1].

Специфичан анатомски положај епифаринкса, као и тенденција експанзивног раста овог тумора кроз природне отворе и фисуре на бази лобање, пре свега, кроз петросфеноидну раскрсницу (*foramen lacerum и foramen ovale*) као и кроз фосу Розенмилери, а преко њих и захватање неуроваскуларне петелке кавернозног синуса и парафаринксног простора, као и деструкција околних структура кости, чине овај тумор посебним ентитетом у терапијском и дијагностичком погледу.

Поред Фишове клиничке класификације јувенилног ангиофиброма назофаринкса, данас је у примени и клиничка класификација Америчког комитета за карцином [2] која је подударна с Чендлеровом класификацијом из 1984. године (Табела 1).

Хистолошки, тумор је ангиофибром. У везивној строме која је богата незрелим везивним елементима ћелија, фибробластима, налази се мноштво крвних судова типа артериоло-венских анастомоза које немају мишићни омотач [1]. Макроскопски, тумор је режљевит, црвенољубичасте до сивобеле боје, што зависи од преваге везивне односно васкуларне компоненте, тврдо-еластичне конзистенције. Тумор нема праву капсулу, али је добро ограничен од околине.

Најчешће полазно место тумора је задњолатерални зид епифаринкса и задња ивица септума.

Поред уобичајених дијагностичких метода које смо и ми применили код наших болесника, данас се у свету користи и чињеница да у крви особа оболелих од овог тумора постоји повећан ниво фактора раста V_1 и цитокина који посредују у пролиферацији фибробласта строме тумора и ангиогенези [3].

Лечење јувенилног ангиофиброма назофаринкса индивидуално је и зависи од проширености тумора. Примарни терапијски приступ код болесника без екстензије у кранијум јесте хируршки, уз претходну емболизацију ради смањења губитка крви током хируршке операције. Радиотерапија је примарни терапијски приступ код болесника с интракранијумском екстензијом. Компликације радиотерапије, као што су дисфункција хипофизне жлезде, ксеростомија, катаракта, глауком, слепило, малигна алтерација и фибросарком, с једне стране, и млад организам у развоју, с друге, јесу околности које захтевају строге индикације за примену ове терапије [4]. Терапија хормонима [5] блокагорима тестостеронских рецептора није широко у примени. Употребљава се у преоперационој припреми болесника ради регресије тумора.

ТАБЕЛА 1. Клиничка класификација Америчког комитета за карцином.

TABLE 1. American Cancer Committee Clinical Classification.

I стадијум Stage I	Назофаринкс Nasopharynx
II стадијум Stage II	Тумор се шири у кавум носа и/или сфеноидни синус. Tumour extending into the nasal cavity and/or sphenoid sinus.
III стадијум Stage III	Тумор се шири у једну или више следећих регија: максиларни синус, етмоидни синус, птеригопалатинска фоса, инфратемпорална фоса, орбита. Tumour extending into at least one of the following regions: maxillary sinus, ethmoidal sinus, pterygopalatine fossa, infratemporal fossa, orbit.
IV стадијум Stage IV	Интракранијумска екстензија Intracranial extension

О спонтаној регресији тумора после пубертета мишљења су супротстављена. Највећи терапијски проблем су рецидиви тумора. У светској литератури налазимо проценат од 20 посто за рецидиве тумора [6]. Потенцијал рецидивисања тумора зависи пре свега од клиничког стадијума тумора пре хируршке интервенције.

ЦИЉ РАДА

Циљ рада је да прикажемо клиничку казуистику јувенилног ангиофиброма назофаринкса ради процене могућности савремене дијагностике и лечења.

МЕТОД РАДА

У раду је коришћена ретроспективна студија којом су обухваћени болесници Института за оториноларингологију и максилоринџалну хирургију Клиничког центра Србије у Београду с дијагнозом јувенилног ангиофиброма назофаринкса, лечених у периоду од 1990. до 2001. године. Реч је о 13 болесника, мушког пола, старости од 13 до 24 године.

Анализовани параметри су: пол, добне групе, преоперациони симптоми и знаци болести, тзв. изгубљено време, дијагностички методи, емболизација као метод преоперационе припреме, локално ширење тумора, број и време рецидивисања тумора, хируршки приступ, постоперационе компликације.

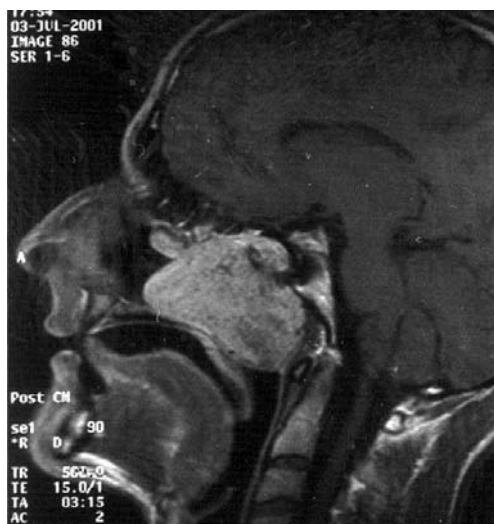
Од метода дескриптивне статистике у раду су коришћени груписање, табелисање, мере централне тенденције и мере варијабилитета.

Од метода аналитичке статистике у раду су нашли примену методи за процену значајности разлике на основу разлике учесталости (тест хи-квадрат и Фишеров тест тачне вероватноће), као и метод за процену значајности разлике на основу разлике рангова (тест суме рангова).

РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА

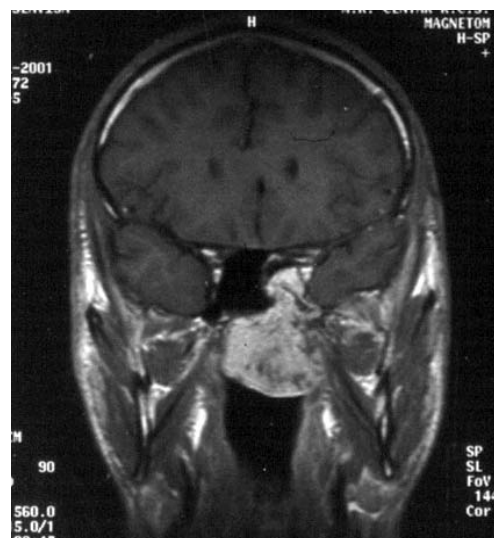
Сви наши испитаници су мушког пола, са значајном учесталošћу у добној групи од 15 до 20 година ($p < 0,05$). У литератури [4, 6, 7] налазимо да су оболеле особе од јувенилног ангиофиброма назофаринкса искључиво особе мушког пола у препубертетском и адолесцентном добу развоја.

Иницијални симптоми код свих наших болесника били су: прогресивна опструкција шупљина носа, интермитентне спонтане, нетраумске епистаксе и муко-



СЛИКА 1. Нуклеарна магнетска резонанција (сагитални пресек): експанзивни процес тумора захвата задње партије кавума носа, епифаринкс, сфеноидни синус с потискивањем меког непца и ширењем у орофаринкс.

FIGURE 1. MRI (sagittal section): Expansive tumoural process affecting posterior portions of the bone cavity, epipharynx, sphenoid sinus inducing compression of the soft palates and spreading into the oropharynx.



СЛИКА 2. Нуклеарна магнетска резонанција (коронарни пресек): експанзивни процес тумора из епифаринкса проширен на сфеноидни синус, лево.

FIGURE 2. MRI (coronary section): Expansive tumoural process spreading from epipharynx to the left sphenoid sinus.

пурулентна секреција. Епистаксе су понекад толико обимне да је потребно учинити задњу тампонаду уз надокнаду изгубљене крви [4]. Поред ових ринолошких симптома и знакова само код једног нашег болесника била је наглувост као отолошки симптом. Аудиолошко испитивање је указало на кондуктивно оштећење слуха код овог болесника, с тимпаограмом типа В на једно уво и типа С на друго уво.

Време протекло од појаве првих симптома и знакова до јављања лекару специјалисти код деветорице наших болесника износило је до годину дана ($p < 0,05$). То објашњавамо спорим растом тумора и нетипичним ринолошким и отолошким симптомима-знацима.

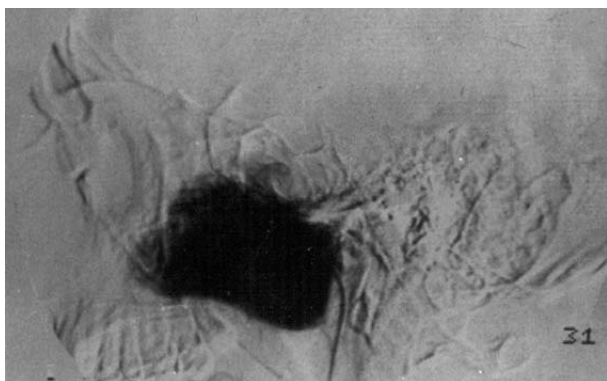
Стандардни радиографски снимци (параназалних синуса, битемпорални снимак епифаринкса, база лобање по Хирцу) нису указивали на експанзивни процес тумора ($p < 0,01$), већ на акутни или хронични запаљењски процес групе параназалних синуса или појединих параназалних шупљина, због чега су у почетку тако и лечени.

Компјутеризованом томографијом смо испитивали све наше болеснике и она је код свих указивала на експанзивни процес тумора с деструкцијом околних структура кости. Болесника коме је у току епифарингоскопије екстирписан израштај из епифаринкса у целини, није учињена компјутеризована томографија. У литератури се наводи да је неопходна примена компјутеризоване томографије и нуклеарне магнетске резонанције ради процене локалне проширености тумора

и потврде његове васкуларне природе [2–4, 6–8].

Епифарингоскопија је урађена код осморице наших болесника, код којих на основу претходних дијагностичких метода нисмо били сигурни да је реч о јувенилном ангиофиброму назофаринкса, како бисмо болесника превели на Неурохируршку клинику ради емболизације артерије хранилице.

Код пет наших болесника учињена је преоперациона биопсија у току епифарингоскопије, и код свих је хистопатолошки верификован јувенилни ангиофи-



СЛИКА 3. Селективна ангиографија пре емболизације.
FIGURE 3. Selective arteriography before embolization.



СЛИКА 4. Селективна ангиографија после емболизације.
FIGURE 4. Selective arteriography after embolization.

бром назофаринкса. Код других аутора [3, 7] у дијагностици није коришћена преоперациона биопсија.

Код двојице наших болесника у регионалним здравственим центрима учињена је трансназална биопсија којом је код једног болесника хистопатолошки верификован ангиоматозни полип, а код другог капиларни хемангиом, што није потврђено постоперационом биопсијом екстирписаног израштаја из епифаринкса. Нуклеарну магнетску резонанцију користили смо код свих наших болесника пре емболизације и после ње, и код свих је указивала на експанзивни процес тумора (слике 1 и 2).

Селективна ангиографија је код свих наших болесника потврдила хиперваскуларизацију у области тумора, односно васкуларну природу тумора.

Емболизацију артерија учинили смо код једанаесторице болесника (слике 3 и 4), а код болесника код кога смо селективном ангиографијом утврдили да је артерија хранилица у већем проценту била артерија офталмика, није учињена емболизација због опасности од акутног слепила. Артерија хранилица код осталих наших болесника је артерија каротис екстерна преко својих побочних грана, најчешће артерије максиларис и артерије фарингике асценденс ($p < 0,05$), што је у сагласности са објављеним подацима да је у групи од 20 лечених особа код два болесника у већем проценту артерија хранилица била артерија офталмика [7].

До 1996. године нашим болесницима је рађена привремена емболизација, а после 1996. трајна емболизација на Неурохируршкој клиници у Београду. Увођењем емболизације као метода у преоперационој припреми наших болесника, ради смањења губитка крви у току хируршке интервенције, смањило је губитак крви у току хируршке операције од 1500 mL на 300–500 mL, што се слаже с подацима других аутора [6, 7]. У преоперационој припреми болесника, у циљу регресије тумора, коришћена су хормонска средства која блокирају рецепторе тестостерона [5]. Код свих наших болесника тумори су били проширени изван епифаринкса (нос, параназалне шупљине, птеригопалатинска и инфратемпорална фоса, парафаринксни простор). Код наших болесника није дијагностикована проширеност тумора у кранијуму. У групи од 28 болесника интракранијумска проширеност тумора констатована је код два испитаника [3].

Рецидив тумора откривен је код наша два болесника. Време протекло од хируршке операције до појаве првог рецидива тумора, односно од хируршке реоперације до другог рецидива тумора јесте до две године, што се слаже са запажањима других аутора [2, 7].

Сви наши болесници су хируршки оперисани; најчешћи хируршки приступ (код десеторице наших болесника) био је транспалатинумски ($p < 0,01$). Поред тог приступа учињена је и ринотомија паралатерална (код једног нашег болесника), као и трансмаксиларни приступ по Денкеру (код двојице наших болесника). Хируршки приступ зависи од локализације и проширености тумора [1, 9].

Сазнање о поремећају хормонског статуса [9] код болесника с јувенилним ангиофибромом назофаринкса (повећани 11-окси-кето-стероидни хормони и смањени 17-кето-стероидни хормони) нисмо користили у дијагностици код наших болесника. Поремећај хормонског статуса и имунског статуса (повећани ниво фактора раста B_1 и цитокина који учествују у пролиферацији фибробласта и строме, као и у ангиогенези тумора) врло је поуздан налаз за дијагностику [8].

ЗАКЉУЧАК

Јувенилни ангиофибром назофаринкса је редак тумор епифаринкса, али на њега треба мислити код болесника мушког пола у препубертетском и адолесцентном добу с типичним клиничким симптомима и знацима.

Рана и адекватна дијагностика спречава експанзију и интракранијумски продор тумора, што у потпуности мења терапијски поступак и исход лечења.

Стандардна радиографија у високозначајном проценту не указује на процес тумора, а посебно не на експанзивни процес.

Компјутеризована томографија (аксијална и коронарна) и нуклеарна магнетска резонанција са селективном ангиографијом код свих болесника указује на експанзивни процес тумора с истањењем и деструкцијом околних структура кости, као и на васкуларну природу тумора.

У значајном проценту артерија хранилица је артерија каротис екстерна.

JUVENILE NASOPHARYNGEAL ANGIOFIBROMA – CLINICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT EXPERIENCE

R. SLADOJE¹, G. STOJICHITSH¹, LJ. JANOSHEVITSH¹, S. JANOSHEVITSH², V. NESHITSH¹, S. BABAC¹

1. Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade; 2. Institute of Social Medicine, Statistics and Health Research, University School of Medicine, Belgrade

Juvenile nasopharyngeal angiofibroma is an infrequent epipharyngeal tumour necessitating particular diagnostic and therapeutic procedures in comparison to other benign epipharyngeal tumours due to its expansive growth tendency. Our retrospective study is aimed at presenting clinical casuistry of the tumour in order to evaluate modern diagnostic and therapeutic possibilities. The study included 13 male patients, aged 13–24 years, who were hospitalized, diagnostically assessed and surgically treated at the Institute

of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia over the period 1990 – June 2001. The following parameters were analyzed: sex, age groups, preoperative symptoms of the disease, diagnostic methods, embolization, local tumour spreading, number and time of tumour relapses and surgical approach.

Key words: Juvenile nasopharyngeal angioblastoma, diagnosis, therapy. (SRP ARH CELOK LEK).

Емболизација као метод избора у преоперационој припреми болесника ради смањења губитка крви у току хируршке операције, у значајном проценту доводи до знатне регресије тумора, као и до смањења губитка крви од 1500 mL на 300–500 mL.

Учесталост и број рецидива тумора су у директном пропорционалном односу с преоперационим клиничким стадијумом.

Ваља размотрити могућност да се у дијагностички поступак уведе испитивање поремећаја у хормонском статусу, као могућег фактора у етиопатогенези јувенилног ангиофиброма назофаринкса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cvejić D, Kosanović M. Tumori usta i farinksa. U: Cvejić D, Kosanović M (Ured.). Otorinolaringologija. Naučna knjiga, Beograd 1973;405-7.
2. Chandler JR, Goulding R, Moscovitz L et al. Nasopharyngeal angiofibromas: Staging and Management. Ann Otol Rhinol Laryngol 1984;93:323-20.

3. Wylie JP, Slevin NJ, Johnson RJ. Intracranial juvenile nasopharyngeal angiofibroma. Clin Oncol 1998;10(5):330-3.
4. Huang RY, Damrose EJ, Blackwell KE et al. Extranasopharyngeal angiofibroma. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2000;56(1):59-64.
5. Gates GA, Rice OH, Koopmann CF Jr et al. Flutamide induced regression of angiofibroma. Laryngoscope 1992;102:641-4.
6. Fowler SB, Keller IA. Nasopharyngeal angiofibroma: a case study. J Neurosci Nurs 1993;25(4):208-11.
7. Lloyd G, Howard D, Lund VJ et al. Imaging for juvenile angiofibroma. J Laryngol Otol 2000;114(9):727-30.
8. Pogosov VS, Miroshinichenko NA. Juvenile angiofibroma of skull base: diagnosis and treatment. Vestn Otorinolaringol 1999;(5):4-7.
9. Stefanović P. Tumori ždrela. U: Stefanović P (Ured). Otorinolaringologija. Bakar, Bor 1994;288-91.

RADMILA SLADOJE

Institut za otorinolaringologiju

i maksilofacijalnu hirurgiju

Kliničkog centra Srbije

11 000 Beograd, Pasterova 2

Tel.: 011/643-694; 063/81-320-81