

Paragangliomen zijn tumoren die ontstaan uit paraganglion weefsel. Dit weefsel is aanwezig in het gebied tussen de schedelbasis en de bekkenbodem. Paragangliomen kunnen zowel afzonderlijk als ook in het kader van verschillende erfelijke aandoeningen voorkomen. Anatomisch gezien worden paragangliomen onderverdeeld in extra-adrenale en adrenale paragangliomen. Deze laatste groep paragangliomen is beter bekend onder de naam pheochromocytomen. Paragangliomen die ontstaan in het hoofd-hals gebied, worden ook wel glomus tumoren genoemd. Paragangliomen geven klachten door productie en excretie van catecholamines (hormonaal actieve tumoren) of door locale tumor uitbreiding.

De introductie van zowel kernspintomografie (MRI) als metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigrafie heeft in de afgelopen jaren geresulteerd in een verbeterde diagnostiek van paragangliomen en nieuwe mogelijkheden gecreëerd voor de bestudering van deze tumoren.

In dit proefschrift wordt de toepassing van deze beide, niet-invasieve afbeeldingstechnieken bij paragangliomen beschreven, vergeleken en kritisch beschouwd.

In HOOFDSTUK 1 worden doel en opzet van dit proefschrift uiteengezet. Doel was MRI en MIBG scintigrafie te evalueren als middel om zowel hormonaal actieve als hormonaal niet-actieve paragangliomen op te sporen en om personen met een erfelijke aanleg te screenen. Daarvoor is onderzoek verricht bij relatief grote groepen patiënten met paragangliomen en personen met een verhoogd risico op het ontstaan van deze tumoren.

HOOFDSTUK 2 geeft een inleiding op de pathologie en de symptomatologie van paragangliomen en schetst de basis beginselen van de gebruikte afbeeldingstechnieken, MIBG scintigrafie en MRI. Het belang van een sensitieve, niet-invasieve afbeeldingstechniek voor het localiseren van deze tumoren wordt uiteengezet.

In HOOFDSTUK 3 wordt de toepassing van I-123 MIBG scintigrafie bij paragangliomen van het hoofd-hals gebied beschreven. Opname van I-123 MIBG in één of meerdere tumoren werd slechts bij zeven van de veertien onderzochte patiënten waargenomen. I-123 MIBG scintigrafie is derhalve niet

geschikt als primaire screeningsmethode voor paragangliomen van het hoofd-hals gebied. Opvallend was echter, dat bij vijf patiënten (36%) overmatige productie van catecholamines kon worden vastgesteld. Bij drie van deze vijf patiënten bleek dit te berusten op noradrenaline producerende abdominaal gelocaliseerde paragangliomen. Eén patiënt had een noradrenaline producerende glomus tumor en de vijfde had een dopamine producerende glomus tumor. Deze endocriene activiteit werd slechts in één van deze vijf patiënten vermoed op grond van klinische symptomen. Deze symptomen waren echter nooit als zodanig onderkend voor de aanvang van deze studie. Gezien onze bevindingen mag worden aangenomen, dat de prevalentie van catecholamine producerende tumoren bij patiënten met paragangliomen van het hoofd-hals gebied hoger is dan 1%, zoals tot nu toe verondersteld werd in de literatuur.

HOOFDSTUK 4 vergelijkt de waarde van MRI en MIBG scintigrafie bij het localiseren en diagnostiseren van hormonaal actieve paragangliomen. De onderzoeksresultaten van beide technieken bij 33 patiënten, van wie vermoed werd dat ze één of meer hormonaal actieve paragangliomen hadden, werden geanalyseerd. De sensitiviteit van MRI was 91% en die van MIBG scintigrafie 80%. MRI detecteerde 100% van de in de bijnier gelegen paragangliomen (pheochromocytomen) en 75% van de buiten de bijnier gelegen paragangliomen, terwijl MIBG scintigrafie respectievelijk 75% en 88% detecteerde. MIBG scintigrafie bleek specifiekere dan MRI in het karakteriseren van hormonaal actieve paragangliomen (100% en 82% respectievelijk). MRI liet negen andere laesies zien, die niet werden afgebeeld met MIBG scintigrafie. Dit voordeel, in combinatie met de hogere anatomische resolutie en het ontbreken van ioniserende straling, maakt dat MRI de voorkeur heeft zowel voor het localiseren van paragangliomen als voor het screenen van personen met een verhoogde kans op het ontstaan van deze tumoren.

Paragangliomen kunnen familiair voorkomen en erven dan op een autosomaal dominante wijze over. HOOFDSTUK 5 beschrijft een screeningsonderzoek bij een familie met erfelijk voorkomende paragangliomen in het hoofd-hals gebied. Drie en tachtig leden van deze familie werden onderzocht middels MRI en middels catecholamine bepalingen in de urine, met als doel asymptomatische tumoren op te sporen. Bij acht reeds bekende patiënten uit de familie, werden naast de negen al eerder vastgestelde glomus tumoren, waarvan er één hormonaal actief was, twee nog niet eerder ontdekte glomus tumoren en één pheochromocytoom ontdekt. Bij zes nog niet als patiënt bekende familieleden waren negen glomus tumoren en één pheochromocytoom aanwezig. Een groot percentage paragangliomen, zowel hormonaal actief als hormonaal niet-actief, kan dus blijkbaar aanwezig zijn zonder symptomen te veroorzaken.

Bij de afstammelingen van vrouwelijke gen dragers werden geen tumoren gevonden. Deze bevinding geeft klinische steun aan de "genomic imprinting" theorie. Deze theorie houdt in dat het ontstaan van erfelijke glomus

tumoren bij familieleden met het gen, wordt bepaald door het geslacht van de het gen overdragende ouder. Bij het vergelijken van de waarschijnlijkheid van overerving met "genomic imprinting" en overerving zonder "genomic imprinting" vonden wij een waarschijnlijkheidsratio van 23.375 : 1 ten gunste van "genomic imprinting".

In HOOFDSTUK 6 wordt in gegaan op de vraag of het gebruik van gadopentetate dimeglumine noodzakelijk is om paragangliomen van het hoofd-hals gebied te detecteren. In een "observer" studie werden de MRI onderzoeken, vervaardigd zonder toediening van gadopentetate dimeglumine bij 23 controle personen en bij 37 patiënten met 71 paragangliomen in het hoofd-hals gebied, vergeleken met de MRI onderzoeken vervaardigd bij dezelfde personen na intraveneuze toediening van gadopentetate dimeglumine. Computer tomografie (CT), scintigrafie, angiografie, en chirurgische en pathologisch-anatomische bevindingen werden gebruikt als standaard. Vier radiodiagnosen beoordeelden deze onderzoeken in willekeurige volgorde, zonder gebruik te maken van klinische gegevens. De mate van zekerheid over de aanwezigheid en de plaats van een tumor, werd aangegeven op een schaal van vier graden. De resultaten werden onderworpen aan een "alternative free-response receiver-operating-characteristic" (AFROC) analyse en een statistische analyse. Het gebruik van gadopentetate dimeglumine bleek geen duidelijke voordelen te bieden voor het detecteren van paragangliomen in het hoofd-hals gebied. Alleen in post-operatieve gevallen kan dit contrastmiddel soms een aanvullende rol spelen.

De nieuwe niet-invasieve afbeeldingstechnieken MRI en MIBG scintigrafie hebben nieuwe inzichten verschaft over paragangliomen en hebben, in vergelijking met de tot voor kort gebruikelijke technieken, het localiseren van paragangliomen aanzienlijk vergemakkelijkt. In HOOFDSTUK 7 worden de voor- en nadelen van MRI en MIBG scintigrafie besproken. Onze bevindingen met MRI en MIBG scintigrafie bij paragangliomen alsmede theoretische overwegingen ten aanzien van de voor- en nadelen van beide technieken wijzen erop dat MRI de afbeeldingstechniek van eerste keuze is voor deze tumoren. MRI blijkt sensitiever dan MIBG scintigrafie bij de detectie van zowel hormonaal actieve als niet hormonaal actieve paragangliomen. Alleen in uitzonderingsgevallen is hierbij het gebruik van een contrastmiddel als gadopentetate dimeglumine noodzakelijk. Bij MRI wordt bovendien geen gebruik gemaakt van ioniserende straling. Deze voordelen maken MRI ook tot de methode bij uitstek om personen met een verhoogd risico op het ontstaan van paragangliomen, zoals patiënten met het "multiple endocrine neoplasia" syndroom type II en patiënten met erfelijke paragangliomen van het hoofd-hals gebied, te screenen en te vervolgen.

MIBG scintigrafie blijft echter een betrouwbare methode voor de niet-invasieve diagnostiek van hormonaal actieve paragangliomen. MIBG scintigrafie kan gebruikt worden wanneer er een sterke verdenking blijft bestaan op de aanwezigheid van een hormonaal actief paraganglioom, ondanks

normale MRI bevindingen. Bovendien kan MIBG scintigrafie, in het geval van meerdere tegelijk voorkomende paragangliomen, een indicatie geven welke tumoren hormonaal actief zijn.

LIST OF OWN PUBLICATIONS USED IN THIS THESIS

Parts of this thesis are reported in the following publications:

- Gils APG van, Mey AGL van der, Hoogma RPJM, Falke THM, Moolenaar AJ, Pauwels EKJ, Kroonenburgh MJPG van. I-123 Meta-iodobenzylguanidine in the detection of chemodectomas in the head and neck region. *J Nucl Med* 1990;31:1147-1155
- Falke THM, Gils APG van, Seters AP van, Sandler MP. Magnetic resonance imaging of functioning paragangliomas. *Magn Reson Q* 1990;6:35-64
- Gils APG van, Falke THM, Erkel AR van, Velde CJH van de, Pauwels EKJ. Non invasive imaging of functioning paragangliomas (Including pheochromocytomas). *Frontiers Eur Radiol* 1990;7:1-38
- Gils APG van, Falke THM, Erkel AR van, Arndt J-W, Sandler MP, Mey AGL van der, Hoogma RPLM. MR imaging and MIBG scintigraphy of pheochromocytomas and extra-adrenal functioning paragangliomas. *Radiographics* 1991;11:37-57
- Gils APG van, Falke THM, Kroonenburgh MJPG van, Sandler MP. MR imaging and MIBG scintigraphy of pheochromocytomas and extra-adrenal functioning paragangliomas. *Radiology* 1989;173(P):507 (certificate of merit RSNA, Chicago 1989)
- Gils APG van, Falke THM, Arndt JW, Sandler MP. MRI and MIBG imaging of pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *AJR* 1990;155:645 (certificate of merit American Roentgen Ray Society, Washington 1990) (P)
- Kroonenburgh MJPG van, Gils APG van, Mey AGL van der, Hoogma RPLM, Falke THM, Moolenaar AJ, Pauwels EKJ. Iodine-123 MIBG uptake by chemodectomas. *J Nucl Med*. 1989;30:769 (P)
- Gils APG van, Mey AGL van der, Hoogma RPLM, Falke THM, Moolenaar AJ, Pauwels EKJ, Kroonenburgh MJPG van. High incidence of catecholamine-secreting tumors among patients with chemodectomas in the head and neck region. *Eur J Nucl Med* 1989;15(C):10 (P)
- Gils APG van, Falke THM, Sandler MP, Pauwels EKJ, Erkel AR van. Comparison of MRI and I-123 MIBG in the detection of functioning paragangliomas. *J Nucl Med* 1990;31:935 (P)