



Respuesta a radioterapia conformal en paragangliomas de cabeza y cuello

Alejandra P. Zárate-Gómez, Michelle A. Villavicencio-Queijeiro, Gabriela Núñez-Guardado y Gabriel A. Sánchez-Marín*

Servicio de Radioterapia, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: Los paragangliomas de la región de cabeza y cuello (PCyC) representan el 3% de los sitios extraadrenales. Son tumores benignos de alta vascularidad y baja proliferación para los cuales la cirugía es el tratamiento primario, con tasas de control del 78-93%. La radioterapia externa se emplea en tumores no resecables con altas tasas de control.

Objetivo: Reportar la respuesta de los PCyC al tratamiento de radioterapia conformal fraccionada (RCF). **Métodos:** Se presenta una serie de casos tratados con intención radical o adyuvante en un periodo de 10 años. Se describen las características de la serie y la tasa de respuesta a cinco años, con análisis de supervivencia. **Resultados:** Se incluyeron 41 casos. El tamaño promedio de las lesiones fue de 4.7 cm y la localización más frecuente la región carotídea con 27 casos (65.8%). La finalidad del tratamiento fue radical en 26 casos (63.4%). La respuesta a cinco años fue del 96.4% con una tasa de regresión parcial del 67.8% y de enfermedad estable del 28.6%. **Conclusiones:** La RCF es un tratamiento efectivo para el control del curso clínico de los PCyC, en el rango de dosis de 45-50 Gy dentro del cual no se observan complicaciones. El tipo de respuesta es bimodal al estabilizar el crecimiento de la lesión o inducir una lenta regresión parcial a lo largo del tiempo.

Palabras clave: Paraganglioma. Cabeza y cuello. Radioterapia conformal.

Response to conformal radiotherapy in head and neck paragangliomas

Abstract

Background: Head and neck paragangliomas (HNP) represent 3% of extra-adrenal presentation sites. They are benign tumors with high vascularity and low proliferation for which surgery is the primary treatment, with control rates of 78-93%. External radiotherapy is used in unresectable tumors with high control rates. **Objective:** To report the response of HNP to fractionated conformal radiotherapy (FCR) treatment. **Methods:** A review of cases treated with radical or adjuvant purpose over a 10 years period is presented. The characteristics of the series and the response rate at 5 years are described, with survival analysis. **Results:** We included 41 cases. The average size of the lesions was 4.7 cm, and the most frequent location was the carotid region with 27 cases (65.8%). The treatment modality was radical in 26 cases (63.4%). The 5-year response was 96.4% with a partial regression rate of 67.8% and stable disease of 28.6%. **Conclusions:** FCR is an effective treatment for control of the clinical course of the HNP, in the dose range of 45-50 Gy within which no complications are observed. The type of response is bimodal, stabilizing the growth of the lesion or inducing a slow partial regression over time.

Keywords: Paraganglioma. Head and neck. Conformal radiotherapy.

*Correspondencia:

Gabriel A. Sánchez-Marín

E-mail: gabriel_asmdr@hotmail.com

2565-005X/© 2023 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-11-2022

Fecha de aceptación: 14-06-2023

DOI: 10.24875/j.gamo.23000137

Disponible en internet: 01-09-2023

Gac Mex Oncol. 2023;22(4):157-162

www.gamo-smeo.com

Introducción

Los paragangliomas son tumores neuroendocrinos derivados de células del sistema paraganglionar de comportamiento ordinariamente benigno.

El 90% se origina en la médula suprarrenal y el 10% en sitios extraadrenales¹. Los paragangliomas extra-adrenales pueden originarse tanto de la división simpática como parasimpática del sistema paraganglionar. Los primeros surgen en las fibras nerviosas adyacentes a los cuerpos vertebrales en la región toraco-lumbar, principalmente son cromafines o secretoras; los segundos ocurren predominantemente en las regiones de cabeza y cuello y el mediastino, no son cromafines al derivar de un tipo celular que cumple una función quimiorreceptora².

Los paragangliomas son lesiones de alta vascularidad con estroma y celularidad abundantes y escasas mitosis². Tienen un comportamiento benigno en el 95% de los casos²⁻⁴, se presentan esporádicos en el 60%, y el 20-40% se asocian a síndromes familiares o genéticos^{2,5}.

Los paragangliomas de la región de cabeza y cuello (PCyC) representan el 3% de los sitios extraadrenales¹ y menos del 0.5% de todos los tumores de la región de la cabeza y del cuello⁶, con una incidencia aproximada de 0.2-0.8 por 100,000 personas al año⁷. Se presentan más comúnmente en la 5.^a y 6.^a década de la vida⁸, con una frecuencia de 2-8 veces mayor en la mujer^{9,10} pudiendo ser múltiples o bilaterales en el 10-35%^{8,11}. Los tres sitios principales de presentación son: el oído medio (30%), el nervio vago (10-15%) y el cuerpo carotídeo (60%)^{10,12}.

La cirugía es el tratamiento primario por tratarse de una patología benigna localizada, con tasas de control del 78-93%^{4,13}. La radioterapia externa se emplea en tumores inoperables, irresecables o adyuvante a cirugía^{10,14}, su mecanismo de acción consiste en inhibir la proliferación y suprimir la diferenciación celular dando origen a una serie de cambios vasculares y fibrosis, efecto descrito en el rango de dosis de 45-60 Gy¹⁵⁻¹⁷, con tasas de respuesta del 70-100%^{8,18,19}. La modalidad de observación puede emplearse para tumores de curso indolente²⁰.

Métodos

Diseño y selección

Se hizo una revisión de casos con el diagnóstico de PCyC tratados con radioterapia conformal fraccionada

(RCF) como modalidad radical o adyuvante en el periodo de enero del 2010 a diciembre del 2020 en el servicio de radioterapia del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de la ciudad de México.

Objetivo

El objetivo primario del estudio fue reportar la respuesta de los PCyC a la RCF y analizar la relación clínica entre ambas variables.

Procedimiento

Todos los casos tuvieron evaluación multidisciplinaria y el diagnóstico confirmatorio fue por imagen de tomografía axial o resonancia magnética, el registro del tamaño fue bidimensional, considerándose el diámetro mayor en centímetros como la referencia. La radioterapia externa se administró con acelerador lineal multihojas con energía de 6 MV mediante una técnica conformal fraccionada, con simulación y planeación tomográfica. Las dosis de prescripción fueron de 45-54 Gy, con fraccionamiento convencional de 1.8-2 Gy/día. El seguimiento fue clínico y radiológico mediante consultas periódicas de acuerdo con el tiempo de evolución, se revisaron los estudios de imagen obtenidos a partir del diagnóstico. El seguimiento fue activo en los últimos dos años y medio con fecha de corte en diciembre de 2022.

Medición y criterio de respuesta

El criterio de respuesta fue dicotómico, considerando la misma tanto el tamaño estable como la reducción de dimensiones (control local); mientras que la no respuesta, el crecimiento de las dimensiones de la lesión (progresión)²¹⁻²³. El reporte de la respuesta fue a cinco años a partir de la fecha del término de la radioterapia.

Procedimiento estadístico

Se presentan las características descriptivas de la serie, con tasas de respuesta a cinco años y análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para control local mediante el programa estadístico SPSS-27.

Resultados

Se incluyeron 40 pacientes con 41 casos de PCyC cuyas características se describen en la tabla 1. En nuestra serie la media de edad fue de 57.3 años [22-86],

Tabla 1. Características de los pacientes (n = 40)

	Media/años
Edad	57.3 (22-86)
Seguimiento	7.4 (2.1-12.8)
Sexo	F (%)
Femenino	38 (95)
Masculino	2 (5)
Relación M/H	19:1

el 95% fueron mujeres. Los dos casos en hombres fueron a los 29 y a los 31 años; el grupo de edad más afectado fue el de 50-69 años, con 25 casos (62.5%).

En la **tabla 2** se resumen las características basales de la enfermedad, donde se aprecia que la media del tamaño tumoral fue de 4.7 cm, siendo de mayor tamaño los tumores tratados con intención radical con un promedio de 5.3 cm, y la localización más frecuente correspondió a la región carotídea con 27 casos (65.8%), los cuales fueron también los de mayor tamaño, con una media de 5 cm. Las lesiones del lado derecho correspondieron al 53.7% y hubo un solo caso con enfermedad bilateral (2.5%).

Las características del tratamiento se muestran en la **tabla 3**. La intención principal fue la radical en 26 casos (63.4%), siendo la dosis mayormente prescrita de 54 Gy (63.4%), con una media de tiempo de tratamiento de 43.8 días. El paraganglioma carotídeo fue el más comúnmente tratado con intención radical (88.5%), mientras que en el yugular fue adyuvante (83.3%).

En la **tabla 4** se muestran los tipos de respuesta al tratamiento en los pacientes que completaron seguimiento de cinco años (n = 28), donde se observa que el tamaño de las lesiones redujo en 19 casos (67.8%) y se mantuvo estable en 8 (28.6%) con un promedio de respuesta del 96.4%. Hubo un caso de progresión (3.6%) que se documentó a los 39 meses; correspondió a una paciente con un paraganglioma carotídeo izquierdo de 10 cm que recibió una dosis de 50.4 Gy.

En nuestra serie no se presentaron complicaciones graves. La media de seguimiento fue de 7.4 años (2.1-12.8). En la **figura 1** se muestra la curva de Kaplan-Meier para control local a 5 años.

Discusión

En el enfoque del tratamiento de los paragangliomas se deben considerar dos grupos: el primero, aquellos

Tabla 2. Características de la enfermedad (n = 41)

	Media/cm
Tamaño	4.7 (1.8-15.0)
Radicales	5.3 (2.0-15.0)
Posquirúrgicos	3.8 (1.8-7.4)
Tamaño por localización	
Timpánico	2.4 (1.8-3.0)
Yugular	4.5 (2.0-8.0)
Carotídeo	5.0 (1.8-15.0)
Localización	F (%)
Timpánico	2 (4.9)
Yugular	12 (29.3)
Carotídeo	27 (65.8)
Lateralidad	
Derecho	22 (53.7)
Izquierdo	19 (46.3)

Tabla 3. Características del tratamiento (n = 41)

Intención del tratamiento	F (%)
Radical	26 (63.4)
Adyuvante	15 (36.6)
Dosis de radioterapia (Gy)*	
54	26 (63.4)
50	10 (24.4)
45	5 (12.2)
Duración del tratamiento†	43.8 (35-64)

*Esquema de fraccionamiento convencional 1.8-2 Gy/día.

†Expresado en días con media y rango.

Tabla 4. Respuesta al tratamiento de radioterapia a cinco años (n = 28)

Tipo de respuesta	F (%)
Reducción	19 (67.8)
Estabilidad	8 (28.6)
Crecimiento	1 (3.6)
Total de respuesta	27 (96.4)

casos que pueden ser resecados y el segundo, aquellos que no pueden ser operados o cuya resección es incompleta. Estos grupos no deben ser comparados en los mismos términos, ya que la finalidad de la cirugía es la remoción de la enfermedad; mientras que el de la radioterapia es el control del crecimiento.

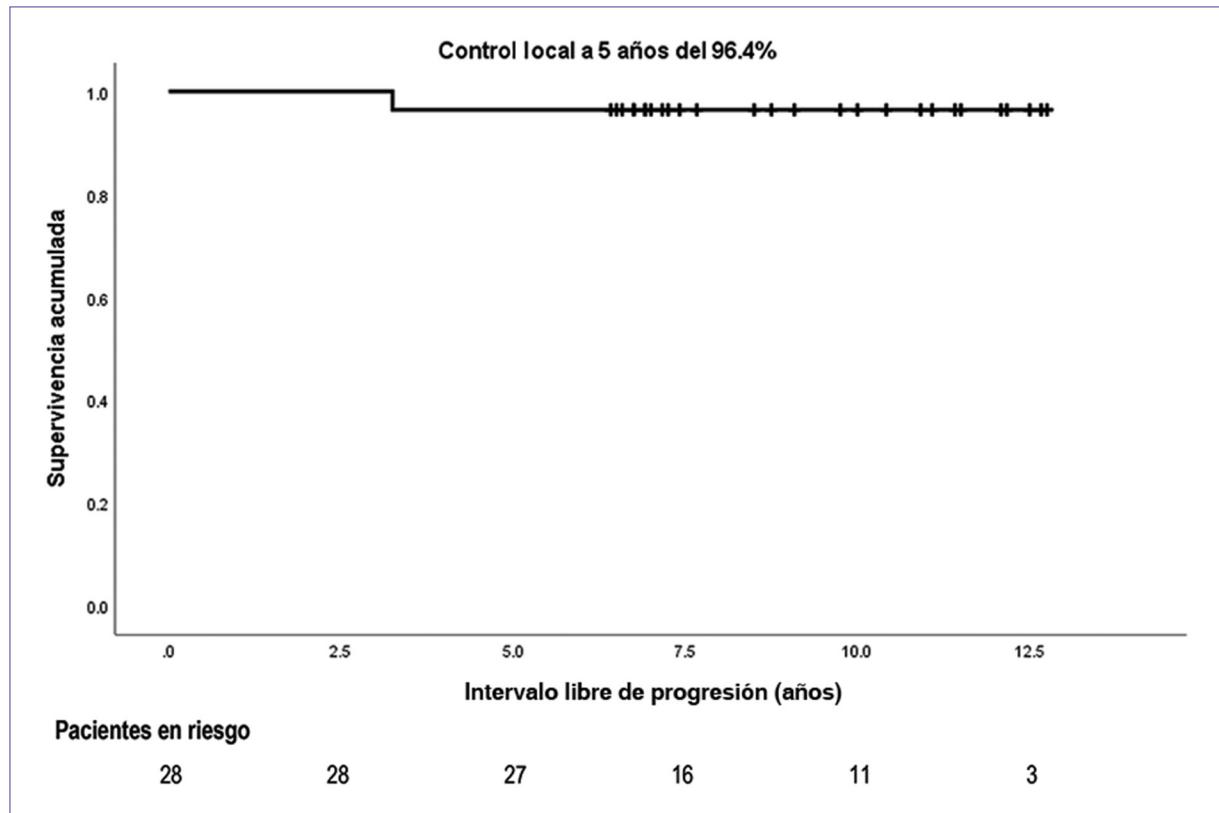


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para control local a cinco años.

En el conocimiento actual se han caracterizado dos perfiles genéticos asociados a la patogénesis de los paragangliomas, resultado de una combinación de mutaciones en la línea germinal o somática y cambios epigenéticos. El perfil 1, o *cluster* angiogénico, está relacionado con la vía de pseudohipoxia cuyos genes mutados principales son *PHD2*, *VHL*, *SDHX*, *IDH*, *HIF2A*, *MDH2* y *FH*; y el perfil 2, o *cluster* de señalización de cinasas, que comprende mutaciones genéticas asociadas con activación anormal de vías de señalización como: PI3 cinasa/AKT y la vía mTOR, cuyo efecto final resulta en un aumento en la proliferación celular, crecimiento y sobrevida^{5,24}. La heterogeneidad en la expresión de estos perfiles puede estar asociada al tipo de respuesta de los paragangliomas a la radioterapia por su mecanismo de acción antiangiogénico y antiproliferativo.

La RCF es un tratamiento efectivo para el control del curso clínico en los PCyC. En nuestra serie observamos una respuesta a cinco años del 96.4%, semejante a series actuales que reportan una tasa de control a cinco años del 96-100% y a 10 años del 85-98.7%^{7,25-27}, similar a lo reportado en series y revisiones

históricas^{4,21}. Tasas de respuesta semejantes se reportan para el tratamiento con radiocirugía, con un control a cinco años del 80-98% y a 10 años del 75-92.3%^{22,23}, similar a los resultados de revisiones históricas^{13,28}.

La respuesta de los paragangliomas a la radioterapia es bimodal, al mantener la enfermedad estable o reducir su volumen. Los reportes de resultados para el control son uniformemente buenos, pero con rangos amplios en las tasas de regresión, cuya posible explicación se debe a la heterogeneidad genética y la estructura constitutiva de la lesión. En nuestro estudio observamos ocho casos de enfermedad estable (28.6%) y 19 (67.8%) redujeron su tamaño a cinco años, las cifras de respuesta en la literatura varían reportando un rango en la regresión del 26.6-63.6% y enfermedad estable del 27.7-68.8% para radioterapia fraccionada en períodos de seguimiento de 2 a 11 años^{27,29,30}, mientras que para radiocirugía una tasa de regresión del 45.6% y enfermedad estable del 48.6%²². Esta heterogeneidad observada refleja que no existe una relación lineal dosis/respuesta.

El criterio para considerar que la respuesta a la radioterapia es bimodal deriva del conocimiento de la

historia natural de la enfermedad en tres series de pacientes elegidos para observación³¹⁻³³ que informan que aun en los casos de dinámica favorable persiste una tasa lenta de crecimiento con el tiempo en el 38-75%. Por tanto, se observa que la radioterapia es capaz de estabilizar el crecimiento de una enfermedad de tendencia progresiva e incluso inducir su regresión, que en la práctica clínica se ha descrito como una disminución de un 10-20% del volumen a lo largo de los años²¹.

Tuvimos un caso de progresión (3.6%) que correspondió a un paraganglioma carotídeo a los 39 meses. En cuanto al tiempo a la progresión, en la serie de Hinerman et al. se reporta que el 85.7% de los casos ocurrió en 5.2 años²¹, Gilbo et al. informaron el 60% de estos antes de los cinco años y el 40% posteriores²⁵, mientras que en la serie de Powel et al. el 42.8% ocurrió a cinco años y el 57.2% entre 6-16 años³⁴.

La dosis efectiva de radioterapia fraccionada para el control del crecimiento en los paragangliomas de cabeza y cuello se encuentra en el rango de 45-50 Gy, dentro del cual no se reporta daño neural, necrosis ósea o del tejido cerebral^{4,21,26,34,35}; en este nivel de dosis no se reporta que exista asociación entre la respuesta y el volumen tumoral^{21,25,36}. En nuestra serie no observamos complicaciones crónicas graves a cinco años, semejante al 0-2.4% reportado en otras series de radioterapia fraccionada^{7,25-27}; mientras que para el tratamiento con radiocirugía son aún más bajas, del 0.1-0.7%²². Tampoco hemos observado segundas neoplasias en los pacientes de mayor seguimiento, probabilidad que ha sido reportada en el 0.28%³⁷. De lo anterior se observa que las técnicas actuales de radioterapia alcanzan altas tasas de control y reducen significativamente la frecuencia de complicaciones severas que fueron descritas en series históricas que emplearon técnicas no conformales.

Finalmente, de la revisión en la literatura no se observa que existan diferencias en respuesta por sitio de presentación^{21,22,25} ni en los casos esporádicos vs. hereditarios.

Nuestro estudio se trató de una serie de tipo ambientativo donde la documentación de casos fue retrospectiva y el seguimiento activo de los últimos 2.5 años. Debido a que no fue un diseño prospectivo, no se tuvo el control de los métodos de medición basal y de seguimiento tanto clínicos como de imagen para una mayor precisión de la respuesta, en todos los casos se tuvieron estudios de imagen, pero debido a que fueron obtenidos a tiempos variables nos ajustamos a criterios ordinales de respuesta semejante a otras series.

Nuestros resultados, por tanto, son una aproximación que reflejan la tendencia en la respuesta. El reporte de control se consideró a cinco años para una mayor consistencia y homogeneidad, lo cual representa un tiempo razonable para observar la tendencia en una patología de lenta respuesta, no obstante, acorde con la literatura podría reducir un 5-10% a 10 años.

Por todo lo anterior se concluye que la RCF es un tratamiento de alta efectividad para el control del curso clínico en los PCyC, en el rango de dosis de 45-50 Gy, dentro del cual no se observan complicaciones. El tipo de respuesta es bimodal, al estabilizar el crecimiento de la lesión o inducir una lenta regresión parcial a lo largo del tiempo.

Agradecimientos

Al Servicio de Radioterapia y Física Médica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y al Comité de tumores de Cabeza y Cuello. AMDG.

Financiamiento

La presente investigación no recibió financiamiento de agencias de los sectores público, comercial o con fines de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

- Wasserman PG, Savargaonkar P. Paragangliomas: Classification, pathology, and differential diagnosis. Otolaryngol Clin North Am. 2001;34(5):845-62.

2. Goldblum J, Lamps L, McKenney J, Myers J. Adrenal gland and other paraganglia. En: Goldblum J, Lamps L, McKenney J, Myers J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11th ed. Elsevier; 2018. pp. 1057-1100.
3. Chan JKC. WHO classification of paraganglion tumours. En: El-Naggar AK, Chan JKC, Grandis JR, Takata T, Slootweg P, eds. World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. International Agency for Research on Cancer; 2014. pp. 276-284.
4. Suárez C, Rodrigo JP, Bödeker CC, Llorente JL, Silver CE, Jansen JC, et al. Jugular and vagal paragangliomas: Systematic study of management with surgery and radiotherapy. *Head Neck.* 2013;35(8):1195-204.
5. Daha PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: Learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(2):108-19.
6. Polanowski P, Kotecka-Blicharz A, Chmielik E, Oleś K, Wygoda A, Rutkowski T, et al. Paragangliomas of the head and neck region. *Nowotwory J Oncol.* 2018;68(3):132-9.
7. Weissmann T, Lettmaier S, Roesch J, Mengling V, Bert C, Iro H, et al. Paragangliomas of the head and neck: Local control and functional outcome coming fractionated stereotactic radiotherapy. *Am J Clin Oncol Cancer Clin Trials.* 2019;42(11):818-23.
8. Perez CA, Thorstad WL. Unusual nonepithelial tumors of the head and neck. En: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th ed. Lippincott Williams y Wilkins; 2019. pp. 3327-3450.
9. Rodríguez-Cuevas S, López-Garza J, Labastida-Almendaro S. Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck.* 1998;20(5):374-8.
10. Künzel J, Hainz M, Rossmann H, Matthias C. Head and neck paragangliomas. En: Bernier J, ed. Head and Neck Cancer. Springer; 2016:693-709.
11. Kim Y, Goldenberg D. Anatomy, physiology, and genetics of paragangliomas. *Oper Tech Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2016;27(1):2-6.
12. Williams MD, Tischler AS. Update from the 4th Edition of the World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours: Paragangliomas. *Head Neck Pathol.* 2017;11(1).
13. Ivan ME, Sughrue ME, Clark AJ, Kane AJ, Aranda D, Barani IJ, et al. A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors. *J Neurosurg.* 2011;114(5):1299-305.
14. Brown SA, Jaboin JJ, Eng TY, Bazan JG, Jr CRT. Nonmalignant diseases. En: Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, Brady LW, eds. Perez & Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 7th ed. Lippincott Williams y Wilkins; 2019. pp. 6610-6693.
15. Seegenschmiedt MH. Radiotherapy of nonmalignant diseases. En: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 1934-1958.
16. Spector GJ, Compagno J, Perez CA, Maisel RH, Ogura JH. Glomus jugulare tumors: Effects of radiotherapy. *Cancer.* 1975;35(5):1316-21.
17. Hawthorne MR, Makek MS, Harris JP, Fisch U. The histopathological and clinical features of irradiated and nonirradiated temporal paragangliomas. *Laryngoscope.* 1988;98(3):325-31.
18. Li G, Chang S, Adler JR Jr, Lim M. Irradiation of glomus jugulare tumors: a historical perspective. *Neurosurg Focus.* 2007;23(6):13.
19. Krych AJ, Foote RL, Brown PD, Garces YI, Link MJ. Long-term results of irradiation for paraganglioma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):1063-6.
20. Wanna GB, Sweeney AD, Haynes DS, Carlson ML. Contemporary management of jugular paragangliomas. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(2):331-41.
21. Hinerman RW, Amdur RJ, Morris CG, Kirwan J, Mendenhall WM. Definitive radiotherapy in the management of paragangliomas arising in the head and neck: A 35-year experience. *Head Neck.* 2008;30(11):1431-8.
22. Fatima N, Pollom E, Solty S, Chang SD, Meola A. Stereotactic radiosurgery for head and neck paragangliomas: a systematic review and meta-analysis. *Neurosurg Rev.* 2021;44(2):741-52.
23. Ong V, Bourcier AJ, Florence TJ, Mozaffari K, Mekonnen M, Sheppard JP, et al. Stereotactic radiosurgery for glomus jugulare tumors: Systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2022;162:e49-e57.
24. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, Lam AKY. Updates on the genetics and the clinical impacts on phaeochromocytoma and paraganglioma in the new era. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;100:190-208.
25. Gilbo P, Morris CG, Amdur RJ, Werning JW, Dziegielewski PT, Kirwan J, et al. Radiotherapy for benign head and neck paragangliomas: A 45-year experience. *Cancer.* 2014;120(23):3738-43.
26. Dupin C, Lang P, Dessard-Diana B, Simon JM, Cuenca X, Mazeron JJ, et al. Treatment of head and neck paragangliomas with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014;89(2):353-9.
27. Galland-Girodet S, Maire JP, De-Mones E, Benech J, Bouhoreira K, Protat B, et al. The role of radiation therapy in the management of head and neck paragangliomas: Impact of quality of life versus treatment response. *Radiother Oncol.* 2014;111(3):463-7.
28. Guss ZD, Batra S, Limb CJ, Li G, Sughrue ME, Redmond K, et al. Radiosurgery of glomus jugulare tumors: A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(4):497-502.
29. Baillet F, Delanian S, Rozec C, Housset M, Lamas G, Poignonec S. The value of radiotherapy in the treatment of tympano-jugulare chemodectoma. Apropos of 18 cases. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac.* 1990;107(5):315-8.
30. Tran Ba Huy P, Kania R, Duet M, Dessard-Diana B, Mazeron JJ, Benhamed R. Evolving concepts in the management of jugular paraganglioma: A comparison of radiotherapy and surgery in 88 cases. *Skull Base.* 2009;19(1):83-91.
31. Jansen JC, van den Berg R, Kuiper A, van der Mey AGL, Zwinderman AH, Cornelisse CJ. Estimation of growth rate in patients with head and neck paragangliomas influences the treatment proposal. *Cancer.* 2000;88(12):2811-6.
32. Langerman A, Athavale SM, Rangarajan SV, Sinard RJ, Netterville JL. Natural history of cervical paragangliomas: Outcomes of observation of 43 patients. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg.* 2012;138(4):341-5.
33. Tamaki A, Nyiresy S, Cabrera CL, Lancione P, Hatef A, Rice R, et al. Treatment decision and estimation of growth of head and neck paragangliomas. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg.* 2022;43(2):103357.
34. Powell S, Peters N, Harmer C. Chemodectomy of the head and neck: results of treatment in 84 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;22(5):919-24.
35. van Hulsteijn LT, Corssmit EPM, Coremans IEM, Smit JWA, Jansen JC, Dekkers OM. Regression and local control rates after radiotherapy for jugulotympanic paragangliomas: Systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2013;106(2):161-8.
36. Lightowers S, Benedict S, Jefferies SJ, Jena R, Harris F, Burton KE, et al. Excellent local control of paraganglioma in the head and neck with fractionated radiotherapy. *Clin Oncol.* 2010;22(5):382-9.
37. Springate SC, Weichselbaum RR. Radiation or surgery for chemodectoma of the temporal bone: A review of local control and complications. *Head Neck.* 1990;12(4):303-7.