



## ORIGINAL

# Utilidad de la gammagrafía de receptores de somatostatina en la detección de recurrencias y seguimiento de paragangliomas carotídeos<sup>☆</sup>

B. Merino Díaz<sup>a,\*</sup>, J.A. González Fajardo<sup>a</sup>, P. García-Talavera San Miguel<sup>b</sup>, J.A. Brizuela Sanz<sup>a</sup>, L. Carpintero Mediavilla<sup>a</sup> y C. Vaquero Puerta<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

<sup>b</sup> Servicio de Medicina Nuclear del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

Recibido el 6 de diciembre de 2012; aceptado el 11 de enero de 2013

Disponible en Internet el 4 de abril de 2013

## PALABRAS CLAVE

Paragangliomas  
carotídeos;  
Arteria carótida;  
Diagnóstico;  
Tratamiento

## Resumen

**Introducción:** El octreótido es un análogo sintético activo de la somatostatina que marcado con indio-111 tiene la capacidad de unirse a sus receptores, especialmente presentes en células neuroendocrinas. El objetivo es evaluar la utilidad de la gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS) para la detección de recurrencias o restos tumorales de paragangliomas carotídeos.

**Material y métodos:** Fueron considerados para análisis 29 casos tratados en 26 pacientes entre enero de 1996 y diciembre de 2010. Los estudios de GRS fueron comparados con angio-TC, así como los hallazgos clínicos y patológicos. Se registraron las variables demográficas, técnicas terapéuticas y los datos de seguimiento.

**Resultados:** Mediana de edad de 68 años (r-27-82), 76,9% mujeres, resección completa del tumor glómico con reconstrucción vascular en 2 casos, endarterectomía carotídea en 3 y embolización preoperatoria en 3 casos. No se registró mortalidad perioperatoria. Tras una mediana de seguimiento de  $5,8 \pm 3,9$  años, la lesión neurológica fue la complicación más frecuente (un nervio hipogloso, disfonía en 2 casos y glosofaríngeo en otro). El estudio GRS fue posible en 17 pacientes (mortalidad 19,2% [5], pérdida de seguimiento 15,4% [4]). Uno de los pacientes mostró hallazgos anormales en el estudio que no fueron detectados con angio-TC, confirmándose quirúrgicamente una recidiva local.

**Conclusiones:** La GRS es una técnica útil para la detección de tumores neuroendocrinos primarios y metastásicos. Esta técnica permite la distinción entre paragangliomas carotídeos y otros tumores de cabeza y cuello, siendo válida para el seguimiento postoperatorio y la detección de recurrencias.

© 2012 SEACV. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

<sup>☆</sup> Trabajo aceptado y presentado como comunicación oral en el 58 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Angiología y Cirugía Vascular, en junio de 2012.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [borjamerino77@hotmail.com](mailto:borjamerino77@hotmail.com) (B. Merino Díaz).

## KEYWORDS

Carotid body paraganglioma; Carotid artery; Diagnosis; Treatment

## Usefulness of somatostatin receptor scintigraphy in the detection of recurrences and follow-up of carotid paragangliomas

### Abstract

**Introduction:** Octreotide is an active synthetic analogue of Indium-111-labelled somatostatin. It has the ability to bind to their receptors, especially present in neuroendocrine cells. The objective is to evaluate the usefulness of somatostatin receptor scintigraphy (GRS) for the detection of recurrences or residual tumours of carotid paragangliomas.

**Material and methods:** A total of 29 cases in 26 patients treated between January 1996 and December 2010 were considered for analysis. GRS studies were compared with CT angiography and the clinical and pathological findings. We recorded demographic, therapeutic techniques and monitoring data.

**Results:** Mean age 68 years (r-27-82), 76.9% female, complete resection of glomus tumour with vascular reconstruction in 2 cases, CEA in 3 patients, and preoperative embolization in three cases. There was no perioperative mortality. After a mean of  $5.8 \pm 3.9$  years, neurological injury was the most common complication (hypoglossal nerve injury in one case, dysphonia in two cases, and glossopharyngeal injury in another). The GRS study was possible in 17 patients (19.2% mortality, 15.4% lost to follow-up). One of the patients showed abnormal findings in GRS study that were not detected in CT; confirmed surgically as a local recurrence.

**Conclusions:** The GRS is a useful technique for the detection of primary and metastatic neuroendocrine tumours. This technique helps to distinguish between carotid paragangliomas and other head and neck tumours, and is valid for the monitoring and detection of postoperative recurrence.

© 2012 SEACV. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Los paragangliomas carotídeos (PC) son tumores infrecuentes, generalmente benignos y de crecimiento lento; aunque se ha descrito su malignización y asociación con otro tipo de tumores endocrinos en un 7-8% de los casos, variando el riesgo de metástasis entre el 2 y el 25%<sup>1,2</sup>.

Son tumores neuroendocrinos que derivan del neuroectodermo y se originan en el sistema paraganglionar localizado en la adventicia de la bifurcación carotídea. Aunque el término aceptado es el de PC, se han empleado diferentes términos equivalentes para referirse a este tipo de tumores, tales como quemodectomas carotídeos o tumores glómicos, etc.<sup>3</sup>.

Su diagnóstico es de vital importancia en estadios tempranos, así como la detección de recurrencias durante el seguimiento postoperatorio, ya que han sido descritas recidivas tumorales tras la extirpación completa del mismo en un 4-6% de los casos<sup>1-3</sup>. El eco-Doppler y la angio-TC son hasta ahora las pruebas de imagen más empleadas a este respecto, pero en los últimos años los estudios de medicina nuclear han aportado nuevas herramientas diagnósticas que permiten determinar la presencia de recurrencias y/o restos tumorales de forma más precisa.

En este sentido, los estudios de gammagrafía de receptores de somatostatina (GRS, denominado técnicamente *Octreo-Scan*) pueden ser útiles como pruebas de imagen en el diagnóstico y seguimiento de los PC. Para su realización se emplea el octreótido, que es un análogo sintético activo de la somatostatina que marcado con indio-111 tiene la capacidad de unirse a receptores de somatostatina tipo 2, especialmente presentes en células neuroendocrinas. Su aplicación en el diagnóstico y seguimiento de los PC radica

en la elevada densidad de receptores de somatostatina tipo 2 que presentan los paragangliomas en su superficie celular<sup>4,5</sup> (fig. 1).

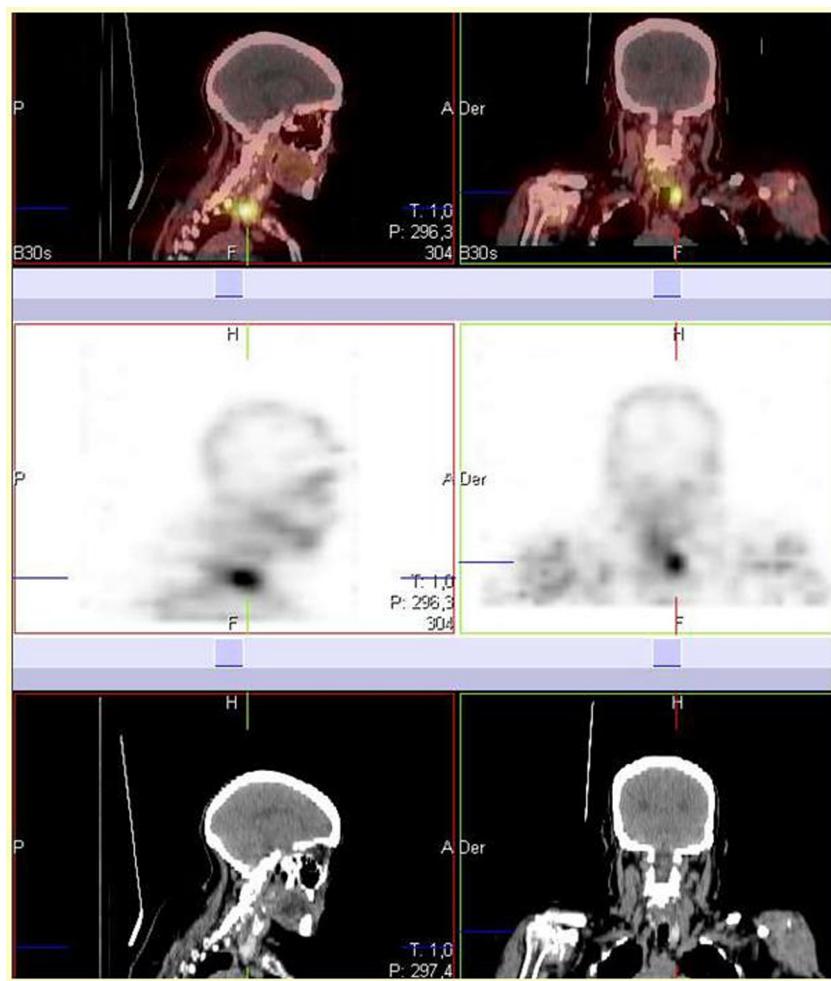
Por todo ello, los objetivos de este estudio fueron: analizar nuestra experiencia en los pacientes tratados quirúrgicamente durante los últimos 15 años de PC, así como su seguimiento; y evaluar la utilidad de la gammagrafía de receptores de somatostatina para la detección de recurrencias o restos tumorales de PC.

## Material y métodos

Se diseñó un estudio descriptivo-retrospectivo, con un periodo de estudio comprendido entre enero de 1996 y diciembre de 2010. Los criterios de inclusión fueron todos aquellos sujetos intervenidos quirúrgicamente de forma programada de PC durante el citado periodo de tiempo, los cuales fueron considerados para análisis y seguimiento.

Se registraron variables demográficas (sexo y edad en el momento de la intervención quirúrgica), afectación uni o bilateral, así como la presencia de antecedentes personales y/o familiares de PC. Asimismo, fueron recogidos los hallazgos de la exploración física que presentaron los pacientes al diagnóstico: masa pulsátil laterocervical, síntomas clínicos neurológicos (disfagia, disfonía y desviación o fasciculaciones lingüales), así como los derivados de la secreción de catecolaminas (hipertensión fluctuante, enrojecimiento, palpitaciones o apnea del sueño).

En cuanto al procedimiento quirúrgico, se registró el tipo de intervención quirúrgica empleada (tipo de abordaje, resección del PC), la presencia de afectación vascular que precisara la reparación o sustitución carotídea mediante



**Figura 1** Octreo-Scan preoperatorio en el que se evidencia PC izquierdo.

inyerto venoso o prótesis, así como la necesidad de tratamiento coadyuvante mediante radioterapia preoperatoria y/o embolización del paraganglioma con *coils*.

Por otro lado, se identificó la existencia de morbimortalidad intra y perioperatoria, además de la presencia de eventos o complicaciones neurológicas postoperatorias cerebrales (accidentes isquémicos) o las derivadas de la afectación de los pares craneales IX, X, XI y XII).

Finalmente, se compararon los resultados de los estudios de GRS/Octreo-Scan realizados durante el año 2011 con los hallazgos clínicos y patológicos obtenidos en las diferentes pruebas de imagen realizadas a los sujetos durante su seguimiento postoperatorio ambulatorio (eco-Doppler anual de troncos supraaórticos y angio-TC bienal).

## Resultados

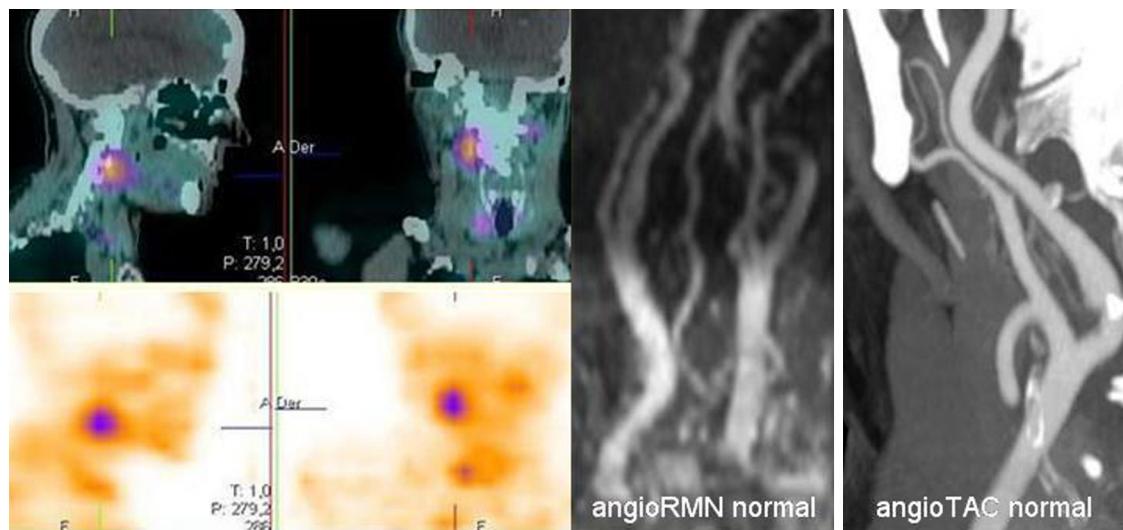
Se intervinieron 29 casos en 26 pacientes (3 bilaterales, 20 mujeres [76,9%]) en nuestro servicio entre enero de 1996 y diciembre de 2010 con una mediana de edad en el momento de la cirugía de 68 años (rango 27-82). Veintiún pacientes (80,8%) presentaron factores de riesgo cardiovascular (38,5% tabaquismo, 38,5% hipertensión arterial, 15,4% diabetes mellitus, 38,5% dislipidemia, 3,8% accidente

cerebrovascular previo y 11,5% accidente cardiológico previo); 2 (7,7%) referían neoplasia previa y ninguno refirió antecedentes familiares de paraganglioma (**tabla 1**).

El diagnóstico fue clínico en el 100% de los casos, con la presencia a la exploración física de una masa pulsátil cervical (13 casos izquierda y 16 derecha). En 7 casos (24,1%) hubo clínica de disfagia, disfonía en un caso (3,5%) y solo uno (3,5%) refirió palpitaciones y enrojecimiento facial derivado de la secreción de catecolaminas. En este paciente, las determinaciones de metanefrinas urinarias y ácido vanilmandélico estaban alteradas.

El tratamiento quirúrgico consistió en la resección completa del PC mediante abordaje cervical y resección subadventicial en el 100% de los pacientes. Dos casos (6,9%) requirieron reconstrucción vascular mediante parche de Gore-Tex® y en 3 (10,4%) se asoció tromboendarterectomía carotídea debido a la coexistencia de estenosis significativa de carótida interna. Como tratamiento coadyuvante, se practicó embolización preoperatoria del tumor 48 h antes de la intervención mediante *coils* en 3 casos (10,4%), sin comprobarse en ellos una clara disminución de la hemorragia existente durante la intervención.

No se registró mortalidad intraoperatoria ni perioperatoria en ningún paciente. La hemorragia en las intervenciones



**Figura 2** Paciente intervenida de PC izquierdo en el año 2008. Evidencia de recidiva local derecha en GRS (*Octreo-Scan*) con angio-RM y angio-TC de troncos supraaórticos normales.

fue considerable, pero en ningún caso fue necesaria transfusión de hemoderivados. La biopsia de la pieza quirúrgica fue de paraganglioma o quemodectoma carotideo en todos los casos. Se evidenció déficit neurológico cerebral perioratorio en un caso y lesión del nervio hipogloso en otro.

Durante el seguimiento postoperatorio ambulatorio a estos pacientes (mediana de seguimiento  $5,8 \pm 3,9$  años) mediante exploración clínica, eco-Doppler de troncos supraaórticos anual y angio-TC bienal se constató que la lesión neurológica fue la complicación más frecuente: lesión del nervio hipogloso en un caso, disfonía en 2 casos y lesión del nervio glosofaríngeo en otro; no se registró por el contrario recidiva tumoral en ningún caso.

La tasa de mortalidad registrada fue del 19,2% (5 casos, sin presentar relación con el PC: etiología infecciosa en 2, cardiopatía isquémica en 3). Se registró una pérdida de seguimiento en un 15,4% (4 casos).

Durante el año 2011 fue posible la realización del estudio de GRS/*Octreo-Scan* en los 17 pacientes restantes de los 26 incluidos inicialmente en el estudio. En 16 pacientes (94,1%) no se evidenciaron signos directos e indirectos de recidiva tumoral o tumor residual, siendo hallazgos concordantes con los aportados por la última angio-TC y eco-Doppler de troncos supraaórticos de control (sensibilidad de la angio-TC y eco-Doppler de troncos supraaórticos con respecto al *Octreo-Scan* del 94,1%). En una mujer intervenida quirúrgicamente de PC izquierdo en el año 2008 (1 de 17 pacientes, 5,9%) mostró hallazgos anormales en el estudio GRS compatibles con recidiva local derecha que no fueron detectados con angio-TC (fig. 2); confirmándose quirúrgica y anatomo-patológicamente de una recidiva local. Dicha paciente se encuentra actualmente asintomática. Por tanto, la tasa de recidiva en la serie completa fue del 3,9% (1 de 26 pacientes).

## Discusión

Los PC son tumores infrecuentes cuya incidencia se sitúa en torno a un caso de cada 30.000 tumores de cabeza y cuello y en un 0,01% de la población general<sup>6</sup>. Son más frecuentes en mujeres (como sucede en nuestra serie)<sup>7</sup>, siendo de carácter hereditario en torno al 9% de los casos<sup>8</sup>.

Son bilaterales en aproximadamente el 10% de los casos<sup>9</sup>, aunque estos datos varían, según las series previas publicadas, desde un 5% (en casos de quemodectomas no hereditarios) hasta un 30% (en pacientes con antecedentes familiares)<sup>10</sup>. La afectación bilateral en 3 casos de nuestra serie (11,5%) es concordante con las publicaciones previas<sup>9</sup> que la sitúan en torno al 10%.

La agrupación familiar o los casos hereditarios de PC no son infrecuentes (hasta un 9% de los casos)<sup>9</sup>. Así, en casos familiares de PC están descritas mutaciones en genes que codifican el complejo succinato deshidrogenasa (SDH), siguiendo un patrón de herencia autosómica dominante<sup>10-12</sup>. Por otro lado, en la literatura revisada se ha descrito un caso de asociación de PC a displasia fibromuscular bilateral en

**Tabla 1** Características demográficas y comorbilidad de la muestra

Quemodectomas carotídeos (1996-2010)		
<i>Datos demográficos</i>		
N.º de pacientes	26 (en 3 casos bilateral)	
N.º de glomus	29	
Mujeres	20	76,9%
Hombres	6	23,1%
Edad media (rango)	64,8	27-82
<i>Antecedentes personales</i>		
Fumador	10	38,5%
Diabetes	4	15,4%
Dislipidemia	10	38,5%
HTA	10	38,5%
ACV	1	3,8%
Cardiopatía	3	11,5%
Neoplasia previa	2	7,7%
Antecedentes familiares	0	0,0%

paciente con historia familiar de PC en 3 hermanos sin que se haya identificado el gen responsable de esta asociación<sup>13</sup>. Sin embargo, en nuestra serie no se ha observado ningún caso de agrupación familiar.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico en función de las características previamente descritas. El eco-Doppler y la angio-TC son las pruebas de imagen fundamentales para el diagnóstico de confirmación, así como para la planificación quirúrgica<sup>14,15</sup>. En este sentido, primeramente, realizaríamos un eco-Doppler, que es la forma más simple de identificar una masa ovalada y altamente vascularizada en la bifurcación carotídea. Posteriormente, una angio-TC permite valorar la relación del PC con las estructuras óseas del cuello, constituyendo además el estudio de extensión de referencia para descartar la presencia de metástasis a distancia.

El tratamiento de elección para los PC es la cirugía con exéresis completa del tumor mediante disección subadventicial<sup>9,10</sup> que nos facilita un plano de clivaje entre los vasos y el tumor, así como una cuidadosa exposición de la bifurcación y de los vasos carotídeos. La embolización preoperatoria de los PC es de indicación dudosa, sin beneficio alguno según nuestra experiencia en cuanto a la disminución de la hemorragia quirúrgica en los 3 casos realizados. Así, en nuestro centro, fue realizada a criterio individual del cirujano basándose en el tamaño tumoral que presentaban determinados casos intervenidos a finales de los años noventa, abandonándose esta práctica dado que no se constató una disminución significativa del tiempo ni del sangrado quirúrgico. A este respecto, según Zeitler et al.<sup>16</sup>, la arteriografía supraselectiva preoperatoria con embolización del PC no aporta una reducción significativa en el sangrado durante la intervención quirúrgica.

En cuanto al seguimiento postoperatorio, las exploraciones clínicas asociadas al eco-Doppler y a la angio-TC han sido y son actualmente los procedimientos diagnósticos de elección. No obstante, la irrupción de novedosas técnicas diagnósticas de medicina nuclear puede tener una aplicabilidad en este campo, siendo de gran utilidad en el diagnóstico y seguimiento de esta afección.

En este sentido, la gammagrafía con <sup>111</sup>In-octreótido es una prueba complementaria útil en el diagnóstico, seguimiento y localización de quemodectomas. Así, como ya hemos citado, el Octreotide (octapéptido), conocido comercialmente como *Octreo-Scan®*, es un análogo sintético activo de la somatostatina (tetradecapéptido). Este es marcado con indio-111, uniéndose a receptores de somatostatina, especialmente presentes en células neuroendocrinas, en diferentes tejidos del organismo. Múltiples tumores neuroendocrinos (carcinoides, etc.) expresan una alta concentración de receptores de somatostatina, lo cual hace posible su localización, aun en tumores menores de 1 cm<sup>17</sup>. En nuestra serie, a pesar de su tamaño, la sensibilidad y especificidad fue del 100%, dada su capacidad diagnóstica.

La captación sugiere un origen neuroendocrino, proporcionando información funcional diagnóstica, dado que permite una buena clasificación de los pacientes con o sin receptores de somatostatina. Esto es útil en la aplicación de la terapia farmacológica con análogos de la somatostatina

para tumores inoperables, dado que en los quemodectomas el efecto más importante de los análogos de la somatostatina es reducir el volumen del tumor o inhibir la progresión del crecimiento<sup>18</sup>.

Además de su aplicación terapéutica, los estudios de medicina nuclear con <sup>111</sup>In-octreótido siguen siendo importantes en el diagnóstico y seguimiento de feocromocitoma, paragangliomas y otros tumores neuroendocrinos (gastinomas, carcinoide, insulinomas, glucagonomas, feocromocitoma, tumores de células pequeñas, neuroblastoma). En muchos casos, la indicación del estudio con análogos de la somatostatina sigue a TC negativas, para localización, estadiificación y estudio de recidiva tumoral, como ha ocurrido en nuestra serie<sup>19,20</sup>. Así, tiene un alto valor diagnóstico en los síndromes familiares con múltiples tumores neuroendocrinos, tumores multifocales, tumores recurrentes y en enfermedad metastásica<sup>18</sup>, dado que se trata de un examen de todo el cuerpo. En nuestra experiencia, han resultado útiles en el seguimiento y detección de recidiva local precoz no evidenciada en otras pruebas de imagen, como hemos observado en los resultados obtenidos.

Finalmente, otra ventaja de los estudios de medicina nuclear con <sup>111</sup>In-octreótido radica en que permiten el diagnóstico diferencial entre los PC y otros tumores de cabeza y cuello, lo que supone una gran utilidad diagnóstica ante pacientes con presencia de masas cervicales de dudosa etiología<sup>19,20</sup>. En este sentido, hemos de comentar que tras realizar este estudio hemos protocolizado desde el año 2012 en nuestro servicio la realización de un *Octreo-Scan* como procedimiento diagnóstico preoperatorio de PC (además del angio-TC y eco-Doppler). A este respecto, su realización ha sido de gran utilidad, ya que en un paciente con sospecha clínica de PC no se encontró hipercaptación cervical, lo que nos hizo sospechar en otra estirpe tumoral diferente al PC, confirmándose mediante hallazgo quirúrgico y anatomo-patológico que se trataba de una metástasis de carcinoma papilar de tiroides subclínico.

No obstante, somos conscientes de las limitaciones del estudio, motivadas por el tamaño muestral, pérdidas en el seguimiento, por tratarse de un estudio retrospectivo de 15 años, así como la evolución experimentada en el empleo de las diferentes pruebas de imagen a lo largo del tiempo. Por otra parte, la determinación de la sensibilidad y especificidad de una prueba diagnóstica requiere de la asunción de otra como referencia (*gold standard*) con la que establecer la comparación. Dado que la angio-TC y la angio-RM fueron incapaces de detectar una recurrencia o confundió la presencia de una masa cervical con la existencia de un paraganglioma, queda claro que la capacidad diagnóstica del *Octreo-Scan* fue del 100% a diferencia de la angio-TC, cuya sensibilidad y especificidad fue del 94,1% (un falso positivo y un falso negativo).

La relevancia científica de este estudio radica, en nuestra opinión, en la capacidad discriminatoria del *Octreo-Scan* frente a otras pruebas. Por consiguiente, la detección de un caso falso negativo para angio-TC subraya la importancia de este método, especialmente si se considera que el tamaño muestral comparativo fue de 17 pacientes. No obstante, son necesarios estudios prospectivos, con mayor tamaño muestral y de mayor potencia estadística con respecto al empleo de esta prueba diagnóstica.

## Conclusiones

Tras el análisis de los resultados obtenidos y, teniendo en cuenta las limitaciones citadas, podemos concluir que:

- a) Ante toda masa laterocervical pulsátil debe descartarse la posibilidad de paraganglioma carotídeo. La resección del mismo preservando los pares craneales es el tratamiento de elección, sin aportar beneficio quirúrgico, en nuestra experiencia, la embolización previa.
- b) La GRS (*Octreo-Scan*) es una técnica útil que debe tenerse en cuenta para la detección de tumores neuroendocrinos primarios y metastásicos. Esta técnica permite la distinción entre paragangliomas carotídeos y otros tumores de cabeza y cuello, siendo válida para el seguimiento postoperatorio y la detección de recurrencias.

## 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 y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Gil-Carcedo E, Gil-Carcedo LM, Vallejo LA, Herrero D, Ortega C. Diagnóstico y tratamiento de los paragangliomas carotídeos. Presentación de nueve casos y revisión de la literatura. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2006;57:412-8.
2. Sajid MS, Hamilton G, Baker DM. A multicenter review of carotid body tumour management. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007;34:127-30.
3. Kruger AJ, Walker PH, Foster WJ, Jenkins JS, Boyne NS, Jenkins J. Important observations made managing carotid body tumors during a 25-year experience. *J Vasc Surg.* 2010;52:1518-24.
4. Telischi FF, Bustillo A, Whiteman ML, Serafini AN, Reisberg MJ, Gomez-Marin O, et al. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;122:358-62.
5. Luna K, Rascon M, Villavicencio V, Granados M, Herrera A. Carotid body tumors: review of a 20-year experience. *Oral Oncol.* 2005;41:56-61.
6. González MJ, Ballesteros M, Domínguez J, Zarco J, Fernández-Samos R. Tumores del glomus carotídeo: estudio de 11 años. *Angiología.* 2006;58:91-7.
7. Marín E. Paragangliomas. En: Bellmunt S, Merino O, Barba A, Lozano F, editores. *Guía del residente de Angiología y Cirugía Vascular.* Barcelona: Viguera Editores; 2007.
8. Kyriakos M, El-Mofty S. Pathology of selected soft-tissue tumors of the head and neck. En: Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, Lindberg RD, editores. *Comprehensive management of Head and Neck tumors.* 2nd Ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA: WB Saunders Company; 1999. p. 1322-94.
9. Davidovic LB, Djukic VB, Vasic DM, Sindjelic RP, Duvnjak SN. Diagnosis and treatment of carotid body paragangliomas: 21 years of experience at a clinical center of Servia. *World J Surg Oncol.* 2005;3:1-7.
10. Hallet JW, Nora JD, Hollier LH. Trends in neurovascular complications of surgical management of carotid body and cervical paragangliomas: a fifty-year experience with 153 tumors. *J Vasc Surg.* 1988;7:284-91.
11. Boedeker CC, Neumann HP, Maier W, Bausch B, Schipper J, Ridder GJ. Malignant head and neck paragangliomas in SDHB mutation carriers. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;137:126-9.
12. Young Jr WF. Paragangliomas: clinical overview. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1073:21-9.
13. Han DK, Fishman EW, Walkup MH, Olin JW, Marín ML, Faries PL. A rare case of familial carotid body tumor in a patient with bilateral fibromuscular dysplasia. *J Vasc Surg.* 2010;52:746-50.
14. van den Berg R. Imaging and management of head and neck paragangliomas. *Eur Radiol.* 2005;15:1310-8.
15. van den Berg R, Schepers A, de Bruine FT, Liauw L, Mertens BJ, van der Mey AG. The value of MR angiography techniques in the detection of head and neck paragangliomas. *Eur J Radiol.* 2004;52:240-5.
16. Zeitler DM, Glick J, Har-El G. Preoperative embolization in carotid body tumor surgery: is it required? *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119:279-83.
17. Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, Kerstens MN, Albers F, Dullaart RP. <sup>111</sup>In-octreotide is superior to <sup>123</sup>I-metiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas. *J Nucl Med.* 2008;49:1232-7.
18. Milardovic R, Corssmit EP, Stokkel M. Value of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in paraganglioma. *Neuroendocrinology.* 2010;91:94-100.
19. Atefi S, Nikeghbalian S, Yarmohammadi H, Assadi-Sabet A. Surgical management of carotid body tumours: a 24-year surgical experience. *ANZ J Surg.* 2006;76:214-7.
20. Kwekkeboom DJ, Urk HV, Pauw BK, Lambert SW, Kooij PPM, Hoogma PLM, et al. Octreotide scintigraphy for the detection of paragangliomas. *J Nucl Med.* 1993;34:873-8.