

❖ FEOCROMOCITOMA Y PARAGANGLIOMAS

María Laura Iglesias (Servicio de Endocrinología)

Fernando Carrizo (Departamento de Anatomía Patológica)

Sergio Quildrian (Departamento de Cirugía de Partes Blandas)

Mariano Brzezinski (Departamento de Urología)

Mariano Dioca (Unidad Funcional de Tumores Digestivos)

• INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas y paragangliomas (PPGL), son tumores neuroendocrinos raros (prevalencia de 0.2 a 0.6% en pacientes hipertensos)⁽¹⁾, que se originan a partir de células derivadas de la cresta neural del sistema nervioso simpático y parasimpático. Los feocromocitomas se originan en la médula adrenal y los paragangliomas por fuera de la misma ⁽²⁾. Son neoplasias que se presentan principalmente entre la cuarta y quinta década de la vida con igual distribución en ambos sexos.

Las feocromocitomas (FC) comprenden el 80-85% de los tumores de células cromafines y son de origen simpático, al igual que la gran mayoría de los paragangliomas de tórax, abdomen y pelvis.

Los paragangliomas (PG), comprenden el 15-20% de estos tumores y pueden clasificarse como simpáticos o parasimpáticos de acuerdo con su origen. Los sitios más frecuentes de localización son cabeza y cuello (70%), abdomen, pelvis (20%) y tórax (10%).

Mientras que la gran mayoría de los paragangliomas son no funcionantes, las feocromocitomas producen catecolaminas en su mayor proporción.

Alrededor del 30-40% de los PPGL tiene un origen germinal, formando parte de los síndromes de Von Hippel-Lindau (VHL), neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 (NEM2), neuro fibromatosis tipo 1 (NF1) o paragangliomas hereditarios ⁽²⁾. Estos tumores son frecuentemente multifocales y se presentan en edades más tempranas en comparación con los tumores esporádicos ⁽³⁾.

El 10% de los PPGL son malignos, y esto es definido por la presencia de metástasis durante la presentación o el seguimiento de la enfermedad. Los sitios más frecuentes de secundarismo son los ganglios linfáticos, hueso, hígado y pulmón ⁽⁴⁾. La supervivencia a 5 años de los PPGL malignos es del 40 a 77% ⁽⁵⁾.

Las principales causas de muerte en estos pacientes son la progresión tumoral y las consecuencias de la secreción hormonal (HTA, constipación). La supervivencia libre de progresión sin tratamiento a un año de 46%.

- **PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Debe sospecharse hipersecreción de catecolaminas ante pacientes jóvenes con hipertensión o hipertensión paroxística, pacientes con hipertensión de difícil manejo (3 drogas o más), hipotensión ortostática, taquicardia, cefalea y/o presencia de sudoración o flush ⁽⁶⁾.

También debe investigarse la presencia de PPGL en caso de incidentaloma adrenal, antecedentes familiares de PPGL o historia previa de PPGL ⁽²⁾.

- **DIAGNÓSTICO**

El estudio bioquímico inicial es el dosaje de metanefrinas urinarias fraccionadas, o catecolaminas libres en plasma, por cromatografía líquida con espectrometría de masa. Existe mayor especificidad en el dosaje plasmático, pero el mismo no es de fácil acceso en nuestro país.

Es importante tener en cuenta las drogas que pueden causar falsos positivos como labetalol, sotalol, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de la MAO, levodopa, cocaína, entre otros.

Respecto a los estudios por imágenes, la tomografía computada (TC) de tórax, abdomen y pelvis es el método de elección, reservando la resonancia magnética (RMN) para pacientes con enfermedad metastásica, paragangliomas de base de cráneo o en aquellos pacientes con contraindicaciones para la realización de TC ⁽²⁾.

En pacientes con enfermedad metastásica, se recomienda el 18 FDG PET/TC ^(7,8), que presenta una sensibilidad de entre 74 y 100%. Del mismo modo, el centellograma con ¹²³I-MIBG puede realizarse en pacientes metastásicos al diagnóstico, cuando se planea tratamiento posterior con ¹³¹I-MIBG.

En todo paciente con diagnóstico de PPGL, debe solicitarse el estudio genético (SDHx, RET, VHL, NF1). En los paragangliomas debe evaluarse la presencia de la mutación de succinato deshidrogenasa (SDH) y en pacientes metastásicos, solicitar la detección de la mutación SDHB ⁽⁷⁾.

- **ANATOMÍA PATOLÓGICA**

La clasificación y estadificación TNM de feocromocitomas y paragangliomas (AJCC 8va edición – 2017) se describe en la Tabla 1 A y B ⁽⁹⁾.

Existen múltiples características histológicas que pueden analizarse en estas neoplasias, como invasión local, patrón de crecimiento, presencia de necrosis, celularidad, pleomorfismo nuclear, actividad mitótica, y mitosis atípicas. Sin embargo, ningún signo histológico puede predecir malignidad, la cual se define por la presencia de metástasis a distancia ⁽¹⁰⁾.

Se describen algunos factores que contribuyen con el riesgo de malignidad, como tumores mayores de 5 centímetros (en pieza quirúrgica), invasión tumoral de tejidos blandos y/o invasión vascular, hipercelularidad, necrosis, número elevado de mitosis y/o Ki-67 alto. Del mismo modo, los tumores con localización extra adrenal (excepto los paragangliomas de cabeza y cuello) y aquellos con mutación SDHB presentan mayor riesgo de malignidad ^(10,11).

TNM AJCC 8VA EDICIÓN (2017)

T0	No evidencia de tumor primario
T1	FC<5cm sin invasión extra adrenal
T2	FC>5cm o PG simpático de cualquier tamaño sin invasión extra adrenal.
T3	Cualquier tamaño con invasión de tejidos (hígado; bazo; páncreas; riñón)
N0	No invasión linfática
N1	Invasión linfática regional
M0	No metástasis a distancia
M1	a: Solo metástasis óseas b: Ganglios a distancia, hígado, pulmón c: Hueso y otros órganos a distancia

Tabla 1 A. TNM AJCC 8va edición.

Nota: Los paragangliomas parasimpáticos no son estadificados ya que en su mayoría son benignos.

• ESTADIFICACIÓN

I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T1-T2 N1 M0 T3 Cualquier N M0
IV	Cualquier T Cualquier N M1

Tabla 1B. Estadificación pronóstica. AJCC 2017- 8va edición

• TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son la mejoría en la calidad de vida (control de síntomas, riesgo local, comorbilidades) y la sobrevida. En caso de lesiones resecables, la adrenalectomía es el tratamiento de elección; en caso de tumores no resecables, puede optarse por tratamientos sistémicos o locales. La sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) sugiere un algoritmo de tratamiento (Fig. 1)⁽¹⁰⁾.

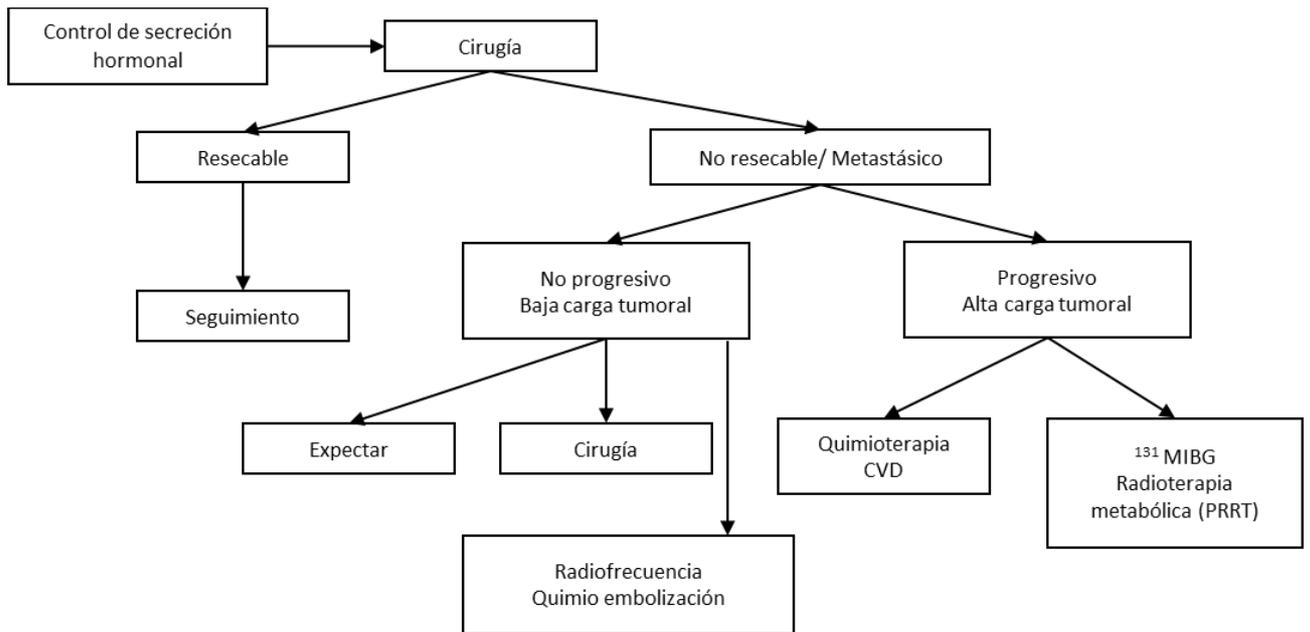


Figura 1. Algoritmo diagnóstico (adaptado de ESMO-2012)

- **MANEJO MEDICO PERIOPERATORIO**

Se recomienda que todos los pacientes con PPGL funcionantes reciban tratamiento perioperatorio con el fin de prevenir complicaciones cardiovasculares durante la cirugía. Este tratamiento debe realizarse por al menos 7-14 días previos a la intervención.

Se sugiere tratamiento con bloqueantes α adrenérgicos como primera elección (Doxasozina). También deben incluirse dieta rica en sodio e ingesta de fluidos para revertir la contracción volumétrica dada por las catecolaminas durante el perioperatorio y para prevenir la hipotensión luego de la adrenalectomía.

El tratamiento con bloqueantes β adrenérgicos, se indica con el fin de controlar la taquicardia, pero solo después de la administración de bloqueantes α , de modo de evitar una crisis hipertensiva. Se recomienda mantener la tensión arterial por debajo de 130/90 mmHg y frecuencia cardiaca entre 60 y 80 lpm ⁽⁷⁾.

- **CIRUGÍA**

No existe consenso sobre la mejor vía de abordaje para la adrenalectomía en feocromocitomas ⁽¹²⁾. Algunas guías recomiendan la adrenalectomía laparoscópica para los FC < 6 cm y la cirugía a cielo abierto para aquellos tumores > 6cm y en tumores invasivos, para asegurar la resección completa de la lesión, prevenir la ruptura tumoral y evitar la recurrencia local. En el caso de los paragangliomas, se sugiere realizar abordaje por vía convencional ⁽⁷⁾.

Se sugiere realizar adrenalectomía parcial en casos puntuales, como aquellos con feocromocitoma hereditarios, tumores pequeños, con adrenalectomía contralateral previa, con el fin de preservar la corteza adrenal remanente ⁽⁷⁾.

Luego de la cirugía, se recomienda la medición de metanefrinas entre 2-6 semanas luego de la intervención. De persistir elevadas, se sugiere realizar estudios por imágenes⁽⁸⁾.

En casos de enfermedad no resecable, puede discutirse la cirugía de reducción del volumen tumoral en pacientes seleccionados, sobre todo en aquellos con enfermedad de progresión lenta, como opción paliativa, observándose beneficios sobre la sobrevida de estos pacientes⁽¹³⁾.

- **TRATAMIENTO LOCO REGIONAL**

Puede realizarse en pacientes con metástasis óseas líticas múltiples y macroscópicas o en lesiones voluminosas hepáticas, con el fin de mejorar la sintomatología y evitar compresión medular derivada de las lesiones óseas. Pueden utilizarse la radiología intervencionista asociada a radioterapia externa y/o cirugía, o ablaciones por radiofrecuencia o cementoplastia. El tratamiento seleccionado dependerá de la decisión del equipo multidisciplinario, de la disponibilidad y de la experiencia de cada centro de atención⁽⁵⁾.

- **TRATAMIENTO CON RADIONUCLEÍDOS**

Puede indicarse en pacientes con enfermedad no resecable, con alta carga tumoral o rápida progresión. Alrededor del 50% de los pacientes son elegibles para radioterapia metabólica con MIBG (basado en el centellograma con MIBG al diagnóstico)⁽²⁾. Esta terapia tiene tasas de respuesta entre 25 y 48%⁽⁵⁾.

También existe racional para tratamiento con otros radionucleidos como Lutecio 177 siempre y cuando en estudios funcional se haya demostrado la expresión de receptores para somatostatina.

- **QUIMIOTERAPIA Y TERAPIAS DIRIGIDAS**

Esta opción terapéutica se sugiere en pacientes con enfermedad no resecable, alta carga tumoral y/o rápida progresión. Algunas series evaluaron tratamiento con ciclofosfamida, vincristina y decarbazina (CVD), alcanzando respuestas parciales o completas de hasta 50%⁽¹⁴⁾. Algunas series reemplazaron vincristina por doxorubicina, obteniendo resultados similares (46%)⁽¹⁵⁾. Una alternativa más reciente es el empleo de temozolamida, obteniendo respuestas similares a CVD⁽¹⁶⁾.

En pacientes con enfermedad metastásica progresiva, puede evaluarse la indicación de drogas antiangiogénicas, como sunitinib⁽¹⁷⁾ o Inhibidores de la vía mTOR como everolimus. Sin embargo, no existen estudios prospectivos que permitan validar los esquemas propuestos.

- **SEGUIMIENTO**

Se recomienda el dosaje de metanefrinas urinarias anuales en todos los PPGL. En pacientes con tumores no funcionantes, se sugiere realizar RMN toraco-abdominal cada 1-2 años para diagnosticar probables recurrencias.

El seguimiento debe implementarse por al menos 10 años en todos los pacientes operados por un PPGL. Los casos de alto riesgo (pacientes con enfermedad genética, tumores voluminosos y/o paragangliomas), deben controlarse anualmente de por vida⁽⁸⁾.

Referencias

1. Arton M, Juan CS, AvRuskin TW. Pheochromocytoma: clinical observations from a Brooklyn tertiary hospital. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2000 Jun;6(3):249–52.
2. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1915–42.
3. Neumann HPH, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med*. 2002 May 9;346(19):1459–66.
4. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Oct;92(10):3822–8.
5. Baudin E, Habra MA, Deschamps F, Cote G, Dumont F, Cabanillas M, et al. Therapy of endocrine disease: treatment of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014 Sep;171(3):R111-122.
6. Baguet J-P, Hammer L, Mazzuco TL, Chabre O, Mallion J-M, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol*. 2004 May;150(5):681–6.
7. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jun;99(6):1915–42.
8. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez-Roqueplo AP, Lenders JWM, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2016 May;174(5):G1–10.
9. American Joint Committee of Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition*. Springer; 2017. 911-918 p.

10. Berruti A, Baudin E, Gelderblom H, Haak HR, Porpiglia F, Fassnacht M, et al. Adrenal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii131-138.
11. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, De Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018 Jan;72(1):97–105.
12. Ayala-Ramirez M, Chougnnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4040–50.
13. Henry J-F, Peix J-L, Kraimps J-L. Positional statement of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES) on malignant adrenal tumors. *Langenbecks Arch Surg*. 2012 Feb;397(2):145–6.
14. Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a population level analysis of long-term survival over two decades. *J Surg Oncol*. 2013 May;107(6):659–64.
15. Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer*. 2008 Oct 15;113(8):2020–8.
16. Patel SR, Winchester DJ, Benjamin RS. A 15-year experience with chemotherapy of patients with paraganglioma. *Cancer*. 1995 Oct 15;76(8):1476–80.
17. Hadoux J, Favier J, Scoazec J-Y, Leboulleux S, Al Ghuzlan A, Caramella C, et al. SDHB mutations are associated with response to temozolomide in patients with metastatic pheochromocytoma or paraganglioma. *Int J Cancer*. 2014 Dec 1;135(11):2711–20.